

指定難病とすべき疾病の  
支給認定にかかる基準  
(個票全体)

## 111 先天性ミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性ミオパチーは骨格筋の先天性な構造異常により、新生児期ないし乳児期から筋力、筋緊張低下を示し、また筋症状以外にも呼吸障害、心合併症、関節拘縮、側弯、発育・発達の遅れ等を認める疾患群である。経過は緩徐ながら進行性の経過をたどる。検査所見は血清クレアチンキナーゼ値の正常から軽度上昇を、筋電図では正常ないし筋原性変化を示し、骨格筋画像では萎縮、脂肪変性を認める。しかしこれら所見のみでは、先天性筋ジストロフィー、先天性筋強直性ジストロフィーならびに代謝性ミオパチーの一部との区別がつかない。そのため、確定診断には筋生検による筋病理検査が行われる。

骨格筋の筋病理像に基づき、特徴的な所見からネマリンミオパチー、セントラルコア病、マルチミニコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症といった病型分類がなされる。しかし、なかには特徴的病理所見を示さず、非特異的筋原性変化を示すのみで分類不能な非特異的な先天性ミオパチーも存在する。各病型で複数の遺伝子の関与が認められているが、重症度と病理像、遺伝子変異とに必ずしも相関があるわけではない。

#### 2. 原因

骨格筋の筋病理に基づいた先天性ミオパチーの病型分類と現在知られている遺伝子を下記(参考)に示す。各病型で複数の遺伝子が認められているが、その多くは骨格筋蛋白の欠損や機能異常に関連している。病態の詳細については全てが明らかになっているわけではなく未解明な点も多い。

病型のなかではネマリンミオパチーとセントラルコア病の頻度が高いが、前者では *ACTA1*、*NEB*、*KLHL40*などの複数の遺伝子が原因となるものもあれば、後者のように *RYR1*の遺伝子変異が90%を占める病型もある。病理像で典型的な病型であっても遺伝子変異が認められないこともあり、先天性ミオパチー全体では、少なくとも半数以上の例で遺伝子変異が確定できていない。

(参考) 代表的な先天性ミオパチーの病型と現在知られている遺伝子変異

ネマリンミオパチー:

*ACTA1*、*NEB*、*KLHL40*、*KLHL41*、*TPM3*、*TPM2*、*TNNT1*、*CFL2*、*KBTBD13*、*LMOD3*

セントラルコア病、ミニコア病:

*RYR1*、*SEPN1*

ミオチューブラーミオパチー、中心核ミオパチー:

*MTM1*、*DNM2*、*BIN1*、*RYR1*、*CCDC78*、*MYF6*、*SPEDG*

先天性筋線維タイプ不均等症:

*TPM3*、*RYR1*、*ACTA1*

#### 3. 症状

①新生児期ないし乳幼児からの筋力、筋緊張低下(フロッピーインファント)、または発育、発達の最中に認める運動発達の遅れと筋力低下、②深部腱反射の減弱または消失、といった筋症状を主とした先天性ミ

オパチーに共通の症状のほか、③顔面筋罹患、高口蓋、④呼吸障害、⑤心筋症、不整脈等の心合併症、⑥関節拘縮、脊椎変形(側彎等)、⑦哺乳障害、摂食障害等の症状を認める。③～⑦に関しては、各病型により認めやすいものとそうでないものがある。さらに、⑧知的障害やてんかんを合併する病型もある。

また重症度も、出生時から呼吸障害のため、気管切開、人工呼吸器管理を余儀なくされ、また哺乳障害のため経管栄養や胃瘻造設を要する重症例から、乳幼児期以降、小児から思春期頃に極端な運動能力の低下から気づかれ診断に至るような軽症例まで幅が広い。しかし、これら症状は生涯にわたり継続または緩徐ながら進行し各症状に対する対症療法を長期にわたり必要とする。

#### 4. 治療法

特異的な根治的治療は存在しない。筋力・筋緊張低下、関節拘縮、側彎等の脊柱変形に対するリハビリテーションや手術、また呼吸障害に対しての人工呼吸器管理、心筋症や不整脈に対して内科的治療、その他には栄養管理といった全身管理が必要となる。各症状をいかに早くに見出し対症療法を導入するかが、各個人の ADL 拡充、QOL を高めるために重要である。

#### 5. 予後

合併する症状の重症度により異なる。出生直後から呼吸不全を呈し、気管切開、人工呼吸器を常時使用する重症例では、これらの適切な治療介入が無ければ予後不良となる。一方、明らかな筋症状が乳幼児期には目立たず、運動発達の遅れ、運動能力の低下を自覚することから診断に至り、重度合併症を伴わない例では、生命的な予後のみ見れば良好である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
不明 (遺伝子異常によるものが多いとされている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(緩徐進行性の経過をたどる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性疾患克服研究事業」

研究代表者 東北大学神経内科 教授 青木正志

## <診断基準>

### I 臨床症状

#### 1. 筋力低下

新生児期:自発運動の低下

乳幼児:運動発達の遅れ

学童～成人:徒手筋力テストで複数筋が4以下

#### 2. 筋緊張低下

筋の硬さ低下、関節の過伸展、被動性増大を認める。

#### 3. 腱反射の低下または消失

### II 検査所見

1. 筋生検で特徴的な病理所見を認める。

2. 先天性ミオパチーで既報の原因遺伝子に変異が同定されている。

(家族で同症を呈し遺伝子が確定している例も可)

(参考) 代表的な先天性ミオパチーの病型と現在知られている遺伝子変異

ネマリンミオパチー:

*ACTA1*、*NEB*、*KLHL40*、*KLHL41*、*TPM3*、*TPM2*、*TNNT1*、*CFL2*、*KBTBD13*、*LMOD3*

セントラルコア病、ミニコア病:

*RYR1*、*SEPN1*

ミオチューブラーミオパチー、中心核ミオパチー:

*MTM1*、*DNM2*、*BIN1*、*RYR1*、*CCDC78*、*MYF6*、*SPEDG*

先天性筋線維タイプ不均等症:

*TPM3*、*RYR1*、*ACTA1*

### III その他の所見

1. 骨格筋画像(CTまたはMRI)で萎縮・異常信号輝度を認める。

2. 呼吸機能障害があり人工呼吸器を要する。

3. 経鼻胃管または胃瘻による経管栄養を要する。

4. 側弯または関節拘縮を認める。

5. 顔面筋罹患または高口蓋、眼瞼下垂、外眼筋麻痺を認める。

6. 家族歴あり。

## 【診断基準】

1) Iのいずれかを満たし、かつIIのいずれかの検査で所見を認める。

2) Iのいずれかを満たし、IIは未実施または所見なしだが、IIIを3つ以上認める。

※2)の場合は、20歳以下で診断したもので、①中枢神経病変の否定、②骨格筋画像、針筋電図または遺伝子検査で筋炎や神経原性疾患の除外、③染色体異常の否定、④CK値低下～軽度上昇、が必須。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

- |  |  |
|--|--|
| 0. まったく症候がない   | 自覚症状および他覚徴候がとみにない状態である。  |
| 1. 症候はあっても明らかな障害はない:<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。                           |
| 2. 軽度の障害:<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。                              |
| 3. 中等度の障害:<br>何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える                | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。 |
| 4. 中等度から重度の障害:<br>歩行や身体的要求には介助が必要である                   | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である。                  |
| 5. 重度の障害:<br>寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする                  | 常に誰かの介助を必要とする状態である。  |
| 6. 死亡  |  |

#### 日本脳卒中学会版

#### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 112 マリネスコ・シェーグレン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

マリネスコ・シェーグレン症候群は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。

#### 2. 原因

*SIL1* 遺伝子変異によるものが多いが、変異の認められない例もある。

#### 3. 症状

白内障は学齢期前に発症し、かつ急激に増悪する。斜視も半数以上に認められる。

小脳症状は筋緊張低下の他、体幹失調を含めた運動失調が多い。精神発達面では軽度から重度の精神発達遅滞が認められる。有意語は全例獲得しているが、独語を獲得する時期が1～3才と乳児期からの発達の遅れが認められる。

筋力低下は近位筋優位あるいは全身性で、顎定は4～18 か月、座位は 10～36 か月と運動発達の遅れが認められる。独歩獲得は約 35%で獲得年齢は平均7才である。

#### 4. 治療法

白内障に対して手術が必要となる。その他の症状に対して、根治療法はなく対症療法のみとなっている。

#### 5. 予後

成人期以降も呼吸機能、心機能、嚥下機能は保たれ、生命予後は比較的良好と考えられるが各種合併症に対する長期療養が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(SIL1 遺伝子変異によることが多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法はなく、対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS) 、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学神経内科 教授 青木正志

## マリネスコ・シェーグレン症候群の診断基準

確実例及び疑い例を対象とする。

常染色体劣性遺伝形式あるいは孤発性

遺伝子座:5q31 原因遺伝子 *SIL1* (Gene ID:64374)

### A. 臨床症状

#### 【主要項目】

1. 乳幼児期発症
2. 白内障: 幼児期に発症、両側性、急速進行性
3. 精神運動発達遅滞
4. 筋緊張低下
5. 小脳症状: 運動失調が目立つ
6. 全身性あるいは近位筋優位の筋力低下

#### 【補助項目】

1. 低身長
2. 骨格異常(脊柱変形、外反扁平足、短趾症)
3. 斜視
4. 性腺機能低下

### B. 頭部画像所見: 小脳萎縮

### C. 筋生検: 乳幼児期より縁取り空胞の存在

### D. 遺伝子検査

*SIL1* にホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異  
(ただし *SIL1* 変異の認められない例もある)

### 診断カテゴリー

確実例 A(主要項目のうち1. を含む4項目以上)+Dをみたすもの

疑い例 A(主要項目のうち1. を含む4項目以上)+Bをみたすもの

A(主要項目のうち1. を含む4項目以上)+Cをみたすもの

### 鑑別疾患

- Congenital cataracts、facial dysmorphism、and neuropathy (CCFDN)
- Ataxia-microcephaly-cataract syndrome
- Cataract-ataxia-deafness-retardation syndrome
- VLDLR-associated cerebellar hypoplasia
- Familial Danish dementia

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である。
1_ 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。
2_ 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。
3_ 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。
4_ 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である。
5_ 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 113 筋ジストロフィー

### ○ 概要

#### 1. 概要

骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50以上の原因遺伝子が解明されてきている。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち筋ジストロフィーは骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理を要する全身性疾患である。代表的な病型としてはジストロフィン異常症(デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー)、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

#### 2. 原因

骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。

#### 3. 症状

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度には多様性がある。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。先天性筋ジストロフィーでは出生早期からフロッピーインファントや運動発達遅滞を呈するが、殊に福山型では知的発達障害、けいれん発作、網膜剥離などの眼合併症を認める。病型によっては眼筋障害による眼瞼下垂や眼球運動障害、顔面筋・咽頭筋障害による摂食・嚥下機能障害、運動後の筋痛などの症状を呈する。筋強直性ジストロフィーでは消化管症状、インスリン耐性、白内障、前頭部禿頭などの多彩な症状がみられる。

一般に病気の進行に伴い傍脊柱筋障害による脊柱変形や姿勢異常、関節拘縮や変形を伴うことが多い。歩行機能の喪失、呼吸筋障害や心筋障害による呼吸不全・心伝導障害・心不全の合併はADL、QOLや生命予後に大きく影響する。

#### 4. 治療法

いずれの病型においても根本的な治療法はない。デュシェンヌ型に対する副腎皮質ステロイド薬の限定的効果、リハビリテーションによる機能維持、補助呼吸管理や心臓ペースメーカーなどの対症療法にとどまる。

## 5. 予後

病型により予後は異なる。生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、不整脈、嚥下障害等である。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数:  
約 25,400 人
2. 発病の機構:  
不明(骨格筋関連蛋白質の機能異常とされているが詳細は未解明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(対症療法のみである)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする。

### ○ 情報提供元

厚生労働科学研究委託費 障害者対策総合研究事業「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」

研究代表者 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長 松村 剛

<診断基準>

確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

A. 症状

1. 慢性進行性の筋力低下

注意: 幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在(運動機能障害が軽度な場合に診断の手がかりとなる症状・合併症)

1. 臨床病型の特徴	特徴的症狀・合併症
ジストロフィン異常症	偽性肥大(下腿等)、関節拘縮(足首、股関節等)、心不全、発達障害・精神発達遅延
顔面肩甲上腕型	翼状肩甲、ポパイの腕(肩甲帯筋萎縮)、顔面筋罹患、非対称性の骨格筋罹患、滲出性網膜炎(Coats' 病)、難聴
筋強直性	筋強直現象、斧様顔貌、前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、眼瞼下垂・兔眼、白内障・網膜色素変性症、難聴、心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群、耐糖能障害・高インスリン血症、高脂血症、骨肥厚、低 IgG 血症
エミー・ドレイフス型	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)
眼咽頭筋型	眼瞼下垂・外眼筋麻痺、構音障害・嚥下障害
2. 個別疾患(群)の特徴(肢帯型等)	
ミオチリン異常症	構音障害、顔面筋罹患
ラミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)、偽性肥大(下腿等)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth 病、早老症
カベオリン異常症	rippling、QT 延長症候群
デスミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、呼吸不全
サルコグリカン異常症	偽性肥大(下腿等)、心不全
$\alpha$ -ジストログリカン異常症	心不全

B. 家族歴(遺伝学的情報)

1. 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。
2. 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。

### C. 検査所見

#### 1. 血清 CK 値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意:CK 値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清 CK 値が低下するため、血清 CK 値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

#### 2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例:DM におけるミオトニア放電

### D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例:LGMD2A における筋原線維の乱れ、OPMD における縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見。

### E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

#### 1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む。

#### 2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

### F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

○遺伝学的診断・免疫学的診断が見つからない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)

先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)

筋原線維ミオパチー

遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

## <診断レベル>

確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

### 確実例(Definite)

1. A のどれかと、E の 1、2 どちらかと F を満たす(責任遺伝子・蛋白同定)。  
常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う。
2. A のどれかと、D と F を満たす(一般病理学的診断)。

### 疑い例(Probable)

3. A の 1 と、B の 1、F を満たす。
4. A の 1、および B の 2 と C のいずれか、F を満たす。

### 可能例(Possible)

5. A の 1 と B の 2 または C のどれかを満たす。
6. A の 2 と B および C のどれかを満たす。
7. A の 1 と 2 をともに満たす。
8. B のどれかと E1 を満たす。
9. C の 1 と B のどれかを満たす。
10. C の 1 と D または E の 2 を満たす。

<参考:各病型の特徴>

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
<b>ジストロフィン異常症</b>										
DMD BMD 女性ジストロフィン異常症	X染色体連鎖	DMD	幼児期 幼児期～成人 幼児期～成人	近位筋優位(腰帯筋)、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌	呼吸不全、心不全	関節拘縮(足首、股関節、etc.)、側弯、発達障害・精神発達遅滞	高度上昇 正常～高度上昇 正常～高度上昇	炎症細胞浸潤、opaque線維	拡張型心筋症(CMD3B, XLCM)
<b>肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)</b>										
全般の特徴	常染色体優性/劣性		1歳以上	近位筋優位				正常～高度上昇		
疾患別特徴										
LGMD1A	常染色体優性	MYOT	成人	近位筋	顔面、構音障害	呼吸不全	関節拘縮(足首)	正常～軽度上昇	筋原線維間網乱れ、縁取り空胞	筋原線維ミオパチー(MFM3), spheroid body myopathy
LGMD1B	常染色体優性	LMNA	小児～成人	近位筋、頸筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(肘・足首・脊椎、etc.)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth病、早老症	正常～中等度上昇		エメリー・ドレイフス型(EDMD2/3), 先天性筋ジストロフィー(L-CMD), 心筋症(CMD1A), Charcot-Marie-Tooth病(CMT2B1), 早老症(HGPS), リポジストロフィー(FPLD2), 下顎末端異形成(MADA), restrictive dermopathy
LGMD1C	常染色体優性	CAV3	小児期	近位筋、rippling、偽性肥大(下腿、etc.)		QT延長症候群		中等～高度上昇		遠位型ミオパチー, 高CK血症, rippling muscle disease (RMD2), 心筋症(CMH), QT延長症候群(LQT9)
LGMD1D	常染色体優性	DNAJB6	成人	近位筋、偽性肥大(下腿)	嚥下障害			正常～軽度上昇	自己貪食空胞、蛋白凝集	
LGMD1E	常染色体優性	DES	思春期～成人	近位筋		心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全		中等度上昇	筋原線維間網乱れ、細胞内封入体	デスミン関連ミオパチー, 筋原線維ミオパチー(ARDV7), 肢帯型(LGMD2R), 先天性筋ジストロフィー(CMD11)
LGMD1F	常染色体優性	TNPO3	幼児～成人	近位筋、クモ指	嚥下障害	呼吸不全		正常～軽度上昇		
LGMD1G	常染色体優性	HNRNPDL	思春期～成人	近位筋、手指・足屈曲制限			関節拘縮(指)、糖尿病、白内障	正常～軽度上昇	自己貪食空胞	
LGMD1H	常染色体優性		小児～成人	近位筋				正常～軽度上昇		
LGMD2A	常染色体劣性	CAPN3	思春期～成人	近位筋	顔面		関節拘縮	軽度～中等度上昇	筋原線維間網乱れ	
LGMD2B	常染色体劣性	DYSF	思春期～成人	下腿後面筋		呼吸不全		中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	遠位型ミオパチー(MM, DMAT)
LGMD2C	常染色体劣性	SGCG								
LGMD2D	常染色体劣性	SGCA	幼児期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		呼吸不全、心不全		高度上昇		
LGMD2E	常染色体劣性	SGCB								
LGMD2F	常染色体劣性	SGCD								心筋症(CMD1L)
LGMD2G	常染色体劣性	TCAP	思春期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全		中等度上昇		先天性筋ジストロフィー、心筋症(CMD1N)
LGMD2H	常染色体劣性	TRIM32	成人	近位筋	顔面			中等度上昇		sarcotubular myopathy
LGMD2I	常染色体劣性	FKRP	小児～成人	近位筋		心不全		高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS3, MDDGA5, MDDGB5)
LGMD2J	常染色体劣性	TTN	思春期～成人	近位筋				高度上昇		心筋症(CMD1G, CMH9), 早期呼吸不全を伴う遺伝性ミオパチー(HMERF), tibial muscular dystrophy (TMD)
LGMD2K	常染色体劣性	POMT1	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全	脳奇形、精神発達遅滞	高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA1, WWS)
LGMD2L	常染色体劣性	ANO5	思春期～成人	大腿四頭筋、非対称性罹患				正常～中等度上昇		遠位型ミオパチー(MM3)
LGMD2M	常染色体劣性	FKTN	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全、呼吸不全	関節拘縮	高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(FCMD, WWS, MDDGB4, MDDGA4), 心筋症(CMD1X)
LGMD2N	常染色体劣性	POMT2	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全	精神発達遅滞	中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA2)
LGMD2O	常染色体劣性	POMGNT1	小児～成人	近位筋		心不全		軽度～中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA3, MDDGB3)
LGMD2P	常染色体劣性	DAG1	幼児期	近位筋				高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDEBS), myasthenic syndrome with plectin defect
LGMD2Q	常染色体劣性	PLEC1	幼児期	近位筋				中等～高度上昇		デスミン関連ミオパチー, 筋原線維ミオパチー(ARDV7), 肢帯型(LGMD1E), 先天性筋ジストロフィー(CMD11)
LGMD2R	常染色体劣性	DES	思春期～成人	近位筋、翼状肩甲	顔面	心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全	関節拘縮(足首、etc.)、精神発達遅滞	正常～軽度上昇		
LGMD2S	常染色体劣性	TRAPPC11	小児期	近位筋			失調、精神発達遅滞	中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA14, MDDGC14)
LGMD2T	常染色体劣性	GMPPB	幼児～成人	近位筋			脳奇形、精神発達遅滞	中等度～高度上昇		

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
<b>先天性筋ジストロフィー(GMD)</b>										
全般の特徴			1歳未満	近位筋、筋緊張低下(フロッピーインファント)						
福山型	常染色体劣性	<i>FKTN</i>	乳幼児							
Walker-Warburg症候群	常染色体劣性	<i>FKTN, POMT1, POMT2, FKRP, POMGNT1, ISPD, GTDC2, B3GNT1</i>	乳幼児							
Muscle-Eye-Brain病	常染色体劣性	<i>POMT2, FKRP, POMGNT1, GMPPB</i>	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌、嚥下障害	呼吸不全、心不全	脳奇形、精神発達遅滞、痙攣、眼異常、関節拘縮(四肢)、側弯	高度上昇		
その他のαジストログリカン異常症	常染色体劣性	<i>FKRP, LARGE, DPM1, DPM2, B3GALNT2, GMPPB, TMEM5, POMK</i>	乳幼児							
インテグリンα欠損型	X染色体連鎖常染色体劣性	<i>ALG13</i>	乳幼児							
メロシン欠損型	常染色体劣性	<i>ITGA7</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全	精神発達遅滞	軽度上昇		
Ullrich型	常染色体劣性	<i>LAMA2</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全	白質脳症、関節拘縮、側弯	中等度～高度上昇		
ラミン異常症	常染色体劣性	<i>COL6A1-3</i>	乳幼児	近位筋	嚥下障害	呼吸不全	関節拘縮(近位、脊椎)、過伸展(遠位)	正常～軽度上昇		
強直性脊椎症候群	常染色体優性	<i>LMNA</i>	乳幼児	近位筋、頸筋(頭部下垂)	嚥下障害	呼吸不全、心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(遠位、脊椎、etc.)、早老症	軽度～中等度上昇	炎症細胞浸潤	
ダイナミン2欠損型	常染色体劣性	<i>SEPN1</i>	乳幼児	近位筋	嚥下障害	呼吸不全、心不全	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)、側弯	正常～軽度上昇		
テレソニン欠損型	X染色体連鎖常染色体劣性	<i>FHL1</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全、心不全	関節拘縮(脊椎、etc.)、側弯	軽度上昇	reducing body	
ミトコンドリア異常を伴うCMD	常染色体優性	<i>DNM2</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全	関節拘縮、脳・網膜出血			
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)	常染色体劣性	<i>TCAP</i>	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿)、翼状肩甲			関節拘縮(足首)、過伸展(上肢遠位)	軽度～中等度上昇		
FSHD1	常染色体劣性	<i>CHKB</i>	乳幼児	近位筋		心不全	精神発達遅滞、脳奇形、痙攣		筋線維周囲巨大ミトコンドリア、筋線維中心部ミトコンドリア欠損	
FSHD2	常染色体劣性									
筋強直性ジストロフィー(DM)										
DM1	常染色体優性	<i>DUX4</i>	乳幼児～成人	肩甲帯・上腕(翼状肩甲、ボパイの腕)、非対称性罹患	顔面(閉眼困難、横笑い、口とがらせ不良、	QT延長症候群	滲出性網膜炎(Coats'病)、難聴	正常～中等度上昇	炎症細胞浸潤	
DM2	常染色体優性	<i>SMCHD1</i>	乳幼児～成人	遠位筋(DM2では近位筋発症も)、胸鎖乳突筋、体幹筋、筋強	側頭筋・咬筋(斧様顔貌)、眼瞼下垂・兔眼、	心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡	前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機	正常～中等度上昇	中心核連鎖、輪状線維、sarcoplasmic	
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー(EDMD)										
EDMD1	X染色体連鎖	<i>EMD</i>								
EDMD2	常染色体優性	<i>LMNA</i>								
EDMD3	常染色体劣性	<i>LMNA</i>								
EDMD4	常染色体優性	<i>SYNE1</i>	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇		
EDMD5	常染色体優性	<i>SYNE2</i>								
EDMD6	X染色体連鎖	<i>FHL1</i>								
EDMD7	常染色体優性	<i>TMEM43</i>								
眼咽頭筋型筋ジストロフィー(OPMD)	常染色体優性/劣性	<i>PABPN1</i>	中年～	近位筋	眼瞼下垂、外眼筋麻痺、構音・嚥下障害	17		正常～軽度上昇	縁取り空胞	

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

## 循環 (C)

	活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0	症状無し	無し	<20pg/ml	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮、I 度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など、上室性頻脈性不整脈、II 度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5	NYHA IV			<20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEF のうち最大の点数を採用する

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 114 非ジストロフィー性ミオトニー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

筋線維の興奮性異常による筋強直(ミオトニー)現象を主徴とし、筋の変性(ジストロフィー変化)を伴わない遺伝性疾患である。臨床症状や原因遺伝子から先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャンネルミオトニーなどに分類される。筋強直性ジストロフィーは同様に筋強直現象を示す関連疾患ではあるが、非ジストロフィー性ミオトニー症候群には含めない。

#### 2. 原因

先天性ミオトニーは塩化物イオンチャンネル(*CLCN1*)の遺伝子変異による。優性遺伝をとるトムゼン病と劣性遺伝をとるベッカー病がある。一方、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャンネルミオトニーはともに優性遺伝性で、骨格筋型ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常による。

#### 3. 症状

外眼筋・顔面筋・舌筋を含む全身の骨格筋にみられる筋のこわばり(筋強直)が主症状である。手を強く握ったあと開きにくい(把握ミオトニー)、診察用ハンマーで筋肉を叩くと筋が収縮する(叩打ミオトニー)などが観察される。筋強直は痛みを伴うこともある。運動開始時に見られることが多く、先天性ミオトニーなどでは筋を繰り返し収縮させることにより筋強直が軽減するウオームアップ現象が見られることが多い。逆に悪化するパラミオトニー(paradoxical myotonia)は先天性パラミオトニーで見られる。筋強直は寒冷で増悪することが多く、先天性パラミオトニーでは一過性の麻痺をきたすこともしばしばである。筋肥大を伴いヘラクレス様体型となることもあるが、一方で進行性に筋萎縮・筋力低下をきたす例もある。また、幼少期からの筋強直により関節拘縮、脊柱側弯などの骨格変形を伴うことがある。

#### 4. 治療法

対症療法のみである。メキシレチンなど抗不整脈薬、カルバマゼピンなど抗てんかん薬などが筋強直症状を緩和する。

#### 5. 予後

非進行性と一般にされているものの、筋力低下、筋萎縮を呈する例が少なからず存在する。乳幼児期に強度の筋強直によりチアノーゼなどの呼吸不全や哺乳困難をきたすタイプもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
不明(骨格筋型ナトリウムチャネルあるいは塩化物イオンチャネル遺伝子の異常による事が多いが発病機構は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(症状は生涯持続する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」  
研究代表者 東北大学 教授 青木正志

## <診断基準>

確実例を対象とする。

### 非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などが含まれる。先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患である。各病型を分けるのに有用な特徴などについては別表を参考にする。

#### 確実

①②③に加え、④あるいは⑤を認めた上で除外診断を行い診断する。

#### ほぼ確実

①②③を認めた上で除外診断を行い診断する。

#### ① ミオトニーを認める 1)あるいは2)

1)臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める

(具体例)

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる。(lid lag)

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる。(把握ミオトニー)

診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる。(叩打ミオトニー)

なお、ミオトニーの程度は、痛みや呼吸障害をきたすような重篤なものから、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものまでさまざまである。

繰り返しでの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある(特に先天性パラミオトニー)

繰り返しで改善することがある。(warm up 現象)

2)針筋電図でミオトニー放電を認める

② 発症は10歳以下。

③ 病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。

④ 常染色体性優性あるいは劣性遺伝の家族歴がある。

⑤ 骨格筋型Naチャネルの $\alpha$ サブユニットあるいはClチャネル遺伝子に本疾患特異的な変異を認める。(注1)

#### 除外診断

筋強直性ジストロフィー

シュワルツ・ヤンペル 症候群

アイザックス症候群(neuromyotonia)

糖原病2型(Pompe 病)

#### 参考事項

- ・ 特に、先天性パラミオトニーは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患であり、一過性の麻痺発作を呈することがある。
- ・ 筋肥大(ヘラクレス様体型)を認めることがある。
- ・ カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)は、非常に強いミオトニーを呈する myotonia permanens、症状の変動する myotonia fluctans などに細分されることがある。
- ・ 一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- ・ Short exercise test は原因遺伝子が Na か Cl チャネルかの推定に有用とされる。(注2)

#### 注1 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

#### 注2 short exercise test

short exercise test は短時間運動負荷(5-12 秒)後に1分間にわたって 10 秒ごとに複合筋活動電位(CMAP)を記録する。これを続けて3回施行するのが通常である(repeated short exercise test)。さらに cooling 下での short exercise test や臨床症状を加えることで原因遺伝子の候補推定がある程度可能と報告されている。

(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2006; 60: 356-365, Ann Neurol 2011; 69: 328-40 など参照)

骨格筋チャンネル病の各病型比較

		先天性ミオトニー		カリウム惹起性ミオトニー (Naチャンネルミオトニー) PAM	先天性パラミオトニー PMC	高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP	低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP
		Thomsen	Becker				
原因遺伝子		CLCN1		SCN4A			CACNA1S SCN4A
遺伝様式		AD	AR	AD			AD
発症年齢		数～10歳	数～20歳	0～10歳	数～10歳	数～10歳	5～20歳
麻痺発作	有無	なし	±	なし	あり	あり	あり
	発作時間		一過性		数十分～数時間	数十分～数時間	数時間～数日
臨床的ミオトニー	程度	軽度～中等度	中等度～重度	動揺性～重度までさまざま	軽度～中等度	中等度	なし
	眼瞼	あり		あり	あり	あり～±	なし
麻痺またはミオトニーの誘因		安静		運動、カリウム摂取	運動、寒冷	運動、寒冷、カリウム摂取	炭水化物、運動後の安静、ストレス
ミオトニーに対する影響	くりかえし運動	改善 (warm-up 現象)		なし	悪化 (paramyotonia)	?	
	寒冷	なし		はっきりしない	増悪	増悪	
筋肥大		軽度	中等度	軽度～中等度	±	±	なし

<重症度分類>

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 115 遺伝性周期性四肢麻痺

### ○ 概要

#### 1. 概要

発作性の骨格筋の脱力・麻痺をきたす遺伝性疾患で、血清カリウム値の異常を伴うことが多い。発作時の血清カリウム値により低カリウム性周期性四肢麻痺と高カリウム性周期性四肢麻痺に分類される。

#### 2. 原因

骨格筋型カルシウムチャンネル $\alpha$ サブユニット(*CACNA1S*)や骨格筋型ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常が原因となる。周期性四肢麻痺に不整脈(QT(QU)延長)と骨格奇形を伴う Andersen-Tawil 症候群では、カリウムチャンネル(*KCNJ2*, *KCNJ5*)の遺伝子異常が原因となる。変異が見出せない例もあることから他にも原因遺伝子が存在すると考えられる。

#### 3. 症状

脱力発作の持続は1時間から数日まで、程度も下肢のみといった限局性筋力低下から完全四肢麻痺までである。発作頻度も毎日から生涯に数回までとかなり幅がある。顔面・嚥下・呼吸筋の麻痺はあまり見られず、感覚や膀胱直腸障害はない。高カリウム性は低カリウム性より程度も軽く持続も短い。一方、初回発作は低カリウム性が思春期ごろであるのに対し、高カリウム性は小児期と早い。発作の誘発因子として、低カリウム性では高炭水化物食、運動後の安静など、高カリウム性であれば寒冷、運動後の安静などがある。特殊なタイプとして周期性四肢麻痺に不整脈(QT(U)延長)と骨格奇形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。

高カリウム性では筋強直現象を臨床的にあるいは電気生理学的にしばしば認める。発作間欠期には筋力低下を認めないことが多いが、とくに低カリウム性において進行性・持続性の筋力低下を示す例が存在する。

#### 4. 治療法

根本治療は無く、麻痺発作急性期の対症療法、間欠期の麻痺予防治療に分けられるが、十分な効果が得られないこともしばしばである。

麻痺発作時の急性期治療としては、低カリウム性ではカリウムの経口あるいは経静脈投与が中心となる。重度の麻痺発作では投与にも関わらず、カリウム値の上昇が投与開始直後はなかなか見られないことが多い。高カリウム性では麻痺は軽度で持続も短いことが多いが、高カリウムによる不整脈、心停止に注意する必要がある。

麻痺の予防として低カリウム性および高カリウム性の両方にアセタゾラミドが有効な例があるが、逆に無効や増悪例もある。その他に、低カリウム性では徐放性のカリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、高カリウム性ではカリウム喪失性利尿薬なども用いられる。

## 5. 予後

小児期から中年期まで麻痺発作を繰り返すが、初老期以降回数が減ることが多い。進行性・持続性の筋力低下を示す症例が少なからずあり、低カリウム性の約 1/4 に認められるとされる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1,000 人

#### 2. 発病の機構

不明(骨格筋型カルシウムあるいはナトリウムチャネル遺伝子異常による事が多いが発病機構は不明。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

#### 4. 長期の療養

必要(幼少期から長期にわたり発作を繰り返し、一部は進行性の筋力低下を示す。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

### ○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学 教授 青木正志

<診断基準>

1)または2)の確実例、ほぼ確実例を対象とする。

1)遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺

確実例

①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること。(①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること。)

ほぼ確実例

①②③④を認め、除外診断を除外できること。(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。)

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺(筋力低下)発作を呈する。

意識は清明。

発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す。

呼吸筋・嚥下筋は侵されない。

発作持続は数時間から1日程度。

発作は夜間から早朝に出現することが多い。

激しい運動後の休息、高炭水化物食あるいはストレスが誘因となった発作がある。

② 発症は5歳から20歳。

③ 発作間欠期には、筋力低下やCK上昇を認めない。

④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない。

⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test(運動試験)で振幅の漸減現象を認める。(注1)  
(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用。)

⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある。

⑦ 骨格筋型 Ca あるいは Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める。(注2)

除外診断 二次性低カリウム性周期性四肢麻痺の原因となる下記疾患の鑑別が必須。

甲状腺機能亢進症

アルコール多飲

K 排泄性の利尿剤 カンゾウ(甘草)の服用

原発性アルドステロン症、Bartter 症候群、腎細尿管性アシドーシス

慢性下痢・嘔吐

参考事項

- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある。
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある。
- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い。
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある。
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。(原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル)

注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷(15-45 秒ごとに3-4秒の短い休息を入れながら、2-5分間の負荷)後に最初は1-2分毎、その後は5分毎に、30-45分にかけて CMAP を記録する。一般に40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する、(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann

Neurol 2004; 56: 650-661 など参照)

## 注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子の変異によっては、低カリウム性周期性四肢麻痺のみならず高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

## 2) 遺伝性高カリウム(正カリウム)性周期性四肢麻痺

### 确实

①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること。(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。)

### ほぼ确实

①②③④を認め、除外診断を除外できる。(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。)

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺(筋力低下)発作を呈する。

意識は清明

発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す。

呼吸筋・嚥下筋は侵されない。

発作持続は数 10 分から数時間程度

寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹あるいは安静(不動)が誘因となった発作がある。

② 発症は 15 歳まで。

③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない。

④ ミオトニーを認める 1)あるいは2)

1) 臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める。

(具体例)

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる。(lid lag)

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる。(把握ミオトニー)

診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる。(叩打ミオトニー)

なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある。

繰り返しでの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある。

2) 針筋電図でミオトニー放電を認める

⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test(運動試験)で振幅の漸減現象を認める。(注1)

(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用。)

⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある。

⑦ 骨格筋型 Na チャネルの  $\alpha$  サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める。(注2)

除外診断 二次性高カリウム性周期性四肢麻痺の原因(K保持性の利尿薬、アジソン病、腎不全など)および他のミオトニーを呈する疾患。(筋強直性ジストロフィーや先天性ミオトニーなど。)

### 参考事項

➤ 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準を参照。

➤ 発作時に筋痛を伴うことがある。

➤ 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある。

➤ 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い。

➤ 発作間欠期には筋力低下を認めないが CK 上昇は認めることがある。一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。

➤ 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある。

注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷(15-45 秒ごとに3-4秒の短い休息を入れながら、2-5 分間の負荷)後に最初は1-2分毎、その後は5分毎に、30-45 分にわたって CMAP を記録する。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照)

注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺のみならず低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

<重症度分類>

非発作時における持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例や Barthel Index で 85 点以上の症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

○麻痺発作重症度（最低6カ月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に1日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に1日以上

重症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均して月に4日以上

○機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0

7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 116 アトピー性脊髄炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

アトピー性脊髄炎とは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などのアトピー素因を有する患者で見られる脊髄炎である。1997年に吉良らが4例の高IgE血症とアトピー性皮膚炎を伴った、四肢の異常感覚(じんじん感)を呈し頸髄後索を主病変とする脊髄炎を報告し、アトピー性脊髄炎と命名した。

#### 2. 原因

本疾患の発症メカニズムは不明である。疾患の定義であるアトピー素因の存在や高IgE血症から考えると、ヘルパーT細胞のThバランスは末梢において主にTh2に偏っていると思われる。すなわち、Th2細胞のシグナルは形質細胞からのIgE産生を促進し、これにより肥満細胞からヒスタミンなどが遊離し、血管透過性の亢進をきたす。また、Th2は末梢血好酸球も活性化・増殖させる。末梢組織で増殖したTh2細胞は脳脊髄液腔へ侵入し、準備状態となる。実際の患者髄液中ではIL-9とCCL11(eotaxin)の増加が見られる。CCL11は好酸球上のCCR3およびCCR5と結合し細胞遊走因子として働き、IL-9はTh2からTh9への分化を誘導すると考えられている。

#### 3. 症状

アトピー性脊髄炎は、基礎となるアトピー性疾患の増悪後に発症する傾向がある。発症様式は急性、亜急性、慢性それぞれ3割で、単相性経過は3割、あとの7割は動揺性に慢性の経過をたどる。初発症状は7割で四肢遠位部の異常感覚(じんじん感)や感覚鈍麻で、運動障害も6割に見られるが軽症である事が多い。深部反射は8割で亢進し、排尿障害を伴う事もある。

#### 4. 治療法

村井らによるアトピー性脊髄炎患者26例の治療効果の検討では、ステロイド(CS)治療のみ、もしくは免疫グロブリン静注療法(IVIg)のみではそれぞれ72%、60%の患者で臨床症状の改善が見られた。一方血漿交換(PE)は単独でも9割の患者で臨床症状の改善が見られ、他の治療と比較し有意に効果的であった。第2回全国調査では6割でCS治療が行なわれており、PEは25%で施行されたに過ぎなかったが、そのうち8割で有効であった。PEは本疾患の治療としてまだ一般的ではないが、CS治療に反応しない症例にはPEを積極的に施行すべきである。

#### 5. 予後

本疾患の障害度は罹病期間と正の相関を示し、罹病期間が長くなるほど総合障害度評価尺度(EDSS)スコア(10段階評価で10点が最重症)が高くなり、中でも感覚機能障害度は強い正の相関を示す。このように本症患者は進行性の異常感覚や神経障害性疼痛に長期間苦しめられる。本疾患の予後は、全体としてみると発症から6.6年後のEDSSスコアで平均2.3点程度の障害であるが、7年以上長期に経過観察した患者の約4割がEDSSスコアで重症度基準の4.5以上であったとする報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
不明(アレルギー性疾患と同様の機序による可能性があるが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ステロイド治療、免疫グロブリン療法、血漿交換などが試みられている。)
4. 長期の療養  
必要(再発を繰り返す症例が多い。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
多発性硬化症で広く一般的に用いられる Kurtzke の総合障害度(EDSS)スケールを重症度分類に用いて、  
4.5 以上を対象とする。(Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS))

○ 情報提供元

「臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の新規診断基準作成とその国内外での臨床応用」

研究代表者 九州大学 教授 吉良 潤一

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準: 以下をすべて満たす

- (1) 原因不明の脊髄炎(下記の除外すべき疾患が除外されていること)
- (2) 抗原特異的 IgE 陽性
- (3) Barkhof の MS の脳 MRI 基準を満たさない

病理基準:

脊髄生検組織で、血管周囲リンパ球浸潤や好酸球の浸潤をみとめ、肉芽腫を伴う事もある。

相対基準:

- (1) 現在または過去のアトピー性疾患歴
- (2) 高 IgE 血症(>240 U/ml)
- (3) 髄液中 IL9 (>14.0 pg/ml) もしくは CCL11 (>2.2 pg/ml)
- (4) オリゴクローナルバンドなし

除外すべき疾患: 寄生虫性脊髄炎、多発性硬化症、膠原病・血管炎、HTLV-1 関連脊髄症、サルコイドーシス、視神経脊髄炎、神経梅毒、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形・動静脈瘻

### <診断のカテゴリー>

Definite: A: 絶対基準+病理基準

B: 絶対基準+相対基準(1-3)のうち 2 個以上+相対基準(4)

Probable: A: 絶対基準+相対基準(1-3)のうち 1 個+相対基準(4)

B: 絶対基準+相対基準(1-3)のうち 1 個以上

＜重症度分類＞

総合障害度(EDSS)スケールを用いて 4.5 以上を対象とする。

＜参考；総合障害度（EDSS）の評価基準＞

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10			
E D S S と F S 組 合 わ せ	FS0	8	7	6				4	5	6	7	8	9	10									FS0
	FS1	*	1	2	7	6	7	8	9	10	11	12	13	14									FS1
	FS2				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10									FS2
	FS3				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10									FS3
FS4				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				**1	2	3	4	5	6	FS4
FS5				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				2	3	4	5	6	7	FS5
FS6				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				2	3	4	5	6	7	FS6

\*他に精神機能は1 (FS) でもよい \*\*非常に希であるが躯体路機能5 (FS) のみ

＜EDSS 評価上の留意点＞

- EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。
- EDSS 評価は、機能別障害度 (FS) を下表の表により評価する。
- EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組み合わせは中段の表に示す。歩行障害がない (あっても >500m 歩行可能) 段階の EDSS ( $\leq 3.5$ ) は、FS グレードの組み合わせによって規定される。また EDSS  $\geq 4.0$  では、ADL のみによって規定される。しかし前者の EDSS ( $\leq 3.5$ ) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを 1/2 にして算定する。

実際に7段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	1	2	3	4	5	6
EDSS 評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	1	2	3	4	5	6

- FS および EDSS の各グレードにびつたりのカテゴリがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

＜参考, 機能別障害度 (FS : Functional system) の評価基準＞

FS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	正常	異常所見あるが障害なし	ごく軽い障害	軽度の障害	軽度～中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	完全な四肢麻痺	不明	不明	不明
	正常	異常所見あるが障害なし	軽度の失調	軽度の失調	中等度の脳幹または四肢の失調	高度の四肢全部の失調	失調のため協調運動全く不能	不明	不明	不明	不明
	正常	異常所見のみ	中等度の眼振	軽度の他の脳幹機能障害	高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	嚥下または構音全く不能	不明	不明	不明	不明
	正常	1～2肢 振動覚または描字覚の低下	1～2肢 軽度の触・痛・位置覚の低下	1～2肢 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下	1～2肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	1～2肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失 (単独 or 合併) 2肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3肢以上 高度の固有覚の消失	1～2肢 全感覚の消失 顔以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	不明	不明	不明	不明
	正常	軽度の遅延・切迫・尿閉	中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	頻繁な失禁	ほとんど専尿を要するが、直腸機能は保たれている	膀胱機能消失	膀胱・直腸機能消失	不明	不明	不明	不明
	正常	増点があり、矯正視力 0.7 以上	悪い方の眼に増点あり、矯正視力 0.7～0.3	悪い方の眼に大きな増点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3～0.2	悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2～0.1 悪い方の眼は [grade 3] で 良眼の視力 0.3 以下	悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は [grade 4] で 良眼の視力 0.3 以下	悪い方の眼は [grade 5] で 良眼の視力 0.3 以下	不明	不明	不明	不明
	正常	情動の変化のみ	軽度の知能低下	中等度の知能低下	高度の知能低下 (中等度の慢性脳虚脱)	高度の痴呆 高度の慢性脳虚脱	不明	不明	不明	不明	不明
	なし	あり									
	小脳機能：脱力 (躯体路機能 [grade 3] 以上) により判定困難な場合、grade とともにチェックする。										視覚機能：耳鏡着白がある場合、grade とともにチェックする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 117 脊髄空洞症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脊髄内に空洞(syrinx)が形成され、小脳症状、下位脳神経症状、上下肢の筋力低下、温痛覚障害、自律神経障害、側弯症など多彩な神経症状、全身症状を呈する疾患であり、種々の原因で発症する。

#### 2. 原因

Chiari I 型奇形、種々の dysraphism(脊椎ひれつ)を伴うもの、繫留脊髄、頭蓋頸椎移行部の骨奇形など、外傷後の脊髄空洞症、癒着性脊髄くも膜炎に続発するものなどがある。なお髄内腫瘍に伴うものは、腫瘍組織に伴う嚢胞として、脳脊髄液の循環動態の異常を基盤とする空洞症と区別されている。

#### 3. 症状

空洞のある脊髄領域の温痛覚を含めた表在感覚障害がある一方、振動覚や関節位置覚が保持され(解離性感覚障害)、左右差があるのが特徴である。その他に自律神経症状、空洞が拡大すると錐体路徴候、後索の障害もみられるようになる。

#### 4. 治療法

内科的薬物療法、理学療法、外科的に大孔部減圧術、空洞-くも膜下腔短絡術などの手術が行われる。対症的治療としての手術療法は一定程度確立しており、手術療法により臨床症状が寛解する症例もある。しかし、根治療法ではないので、脊髄内の空洞は完全には消失せず残存する例がある。手術療法後も後遺症により継続的な治療を必要とする症例も存在する。

#### 5. 予後

治療により寛解が得られる場合もあるが、継続的な治療が必要な場合もある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 3,000 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は確立しているが、根治療法はない。)

#### 4. 長期の療養

必要(治療により寛解が得られた場合には不要であるが、継続的な療養な場合もある。)

#### 5. 診断基準

あり(神経変性疾患に関する調査研究班)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS) 、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科教授 中島 健二

## <診断基準>

脊髄空洞症の診断基準において、症候性脊髄空洞症と診断された場合を対象とする。ただし、無症候性脊髄空洞症及び続発性脊髄空洞症を除く。

### I. 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺
- 4) Horner 症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害
- 5) Horner 症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嗝声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

### II. 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物はあってもよい)。体内金属等によって MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。
- 2) Chiari 奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。

#### 注 1) 空洞症の MRI 所見

T<sub>1</sub> 強調画像で辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節にわたり存在することをもって、脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

#### 注 2) Chiari 奇形の定義

- 1 型: 小脳扁桃が大後頭孔より 3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。
- 2 型: 小脳下部(主に虫部)と延髄が大後頭孔より下垂し、第 4 脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄瘤または脊髄髄膜瘤を伴う。

### III. 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること

- 1) 脳幹部・高位脊髄腫瘍
- 2) 環軸椎脱臼
- 3) 頸椎椎間板ヘルニア
- 4) 加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症
- 5) 運動ニューロン疾患

- 6) 若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病)
- 7) 特発性側弯症

#### IV. 参考所見

- 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3) 一部に家族歴をみることがある。
- 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない。

#### V. 診断と分類

##### A) 症候による分類

- 1) 症候性脊髄空洞症  
上記 I、II-1)、IIIの全てを満たす脊髄空洞症。
- 2) 無症候性脊髄空洞症  
検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、II-1)とIIIを満たすもの。

##### B) 成因による分類

- 1) Chiari 奇形 1 型を伴う脊髄空洞症
  - 2) Chiari 奇形 2 型に伴う脊髄空洞症
    - a) 開放性二分脊椎(脊髄髄膜瘤または脊髄破裂)
    - b) 潜在性二分脊椎(脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む)
    - c) 上記二分脊椎を伴わないもの
  - 3) 頭蓋頸椎移行部病変や脊椎において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髄空洞症
  - 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症
  - 5) 外傷に続発した脊髄空洞症
  - 6) そのほかの続発性脊髄空洞症
  - 7) 上記のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症
- 4) 5) 6)を続発性脊髄空洞症とする。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS) 、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である。
1_ 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。
2_ 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。
3_ 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。
4_ 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である。
5_ 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 118 脊髄髄膜瘤

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経管の閉鎖障害により発症する疾病(神経管閉鎖障害)は、脊髄髄膜瘤、無脳症、脳留などから構成される。無脳症と脳留は過半数が自然流産するか、妊娠中絶をうけるか、出生しても24時間以内に死亡する。広義の二分脊椎は顕在性二分脊椎(spina bifida aperta)と潜在性二分脊椎(spina bifida occulta)の2つの病態を包括する。脊髄髄膜瘤は前者に分類されるが、この2つの病態は、発生学的に相違するので、原因、臨床症状、治療法などを画一的に議論することは適切でない。神経管閉鎖障害は、妊娠6週(受精4週後)頃に発症する。妊娠前から葉酸を摂取すると神経管閉鎖障害の50-70%を防止できることが判明している。病態は水頭症、脊椎側弯、歩行障害、膀胱機能障害、排便障害などが主要な臨床症状であり、脳神経外科、整形外科、泌尿器科、小児科、リハビリテーション科などの包括的な治療を必要とする。

#### 2. 原因

栄養因子、環境因子、遺伝因子が3つのリスク因子とされている。約半数の症例では血清中の葉酸(ビタミンB9)が不足して、ホモシステイン濃度が上昇し、DNAの合成が障害されて、上記の奇形が発症する。

#### 3. 症状

水頭症、Chiari II奇形、歩行障害、褥瘡、尿失禁、膀胱機能障害、排便機能障害、知能障害などが発症する。

#### 4. 治療法

脊髄髄膜瘤の予防法は、妊娠前から葉酸を摂取することであり、発生率は50-70%減少する。しかしながら、全例を予防することは困難である。発症後は先天性奇形に基づく病態に対する対症療法が必要である。例えば、生後24時間以内に背部に露出した脊髄病変部の閉鎖術が必要となる。その他には、脳室腹腔シヤント術、下肢の腱切り術、下肢のリハビリテーション、清潔間欠導尿法、膀胱碎石術、膀胱拡大術、膀胱尿管逆流根治術、尿道スリング手術、人工尿道括約筋埋め込み術、順行性浣腸法などを含めた治療が必要である。

#### 5. 予後

近年の医学水準の向上により、平均寿命は延長し、患者のQOLは大きく改善している。されど生涯にわたり、水頭症の管理、排尿・排便の管理、身体機能のリハビリテーションなどが必要となる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
分娩 10,000 件あたり 5.0-6.0 件の発生率。年間 500-600 名の患児が出生している。
2. 発病の機構  
不明(発生時の異常と考えられている。葉酸摂取不足の関与する症例が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(継続した治療、リハビリテーションが必要。)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて 85 点以下を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「二分脊椎の予防指針作成:二分脊椎の病因探索と葉酸情報の伝達システムの研究班」  
研究代表者 津島リハビリテーション病院院長 近藤厚生

## <診断基準>

脊髄髄膜瘤(脊髄披裂、脊髄瘤、脊髄嚢瘤を含む。)の診断基準

### A 外表所見

生下時に胸腰椎、仙骨部の異常な嚢胞性腫瘍(以下のいずれか)を認める。

1. 脊髄髄膜瘤(myelomeningocele): 嚢胞内に神経線維を含む腫瘍で、外表所見は腫瘍中心の皮膚が欠損し、脊髄組織が露出している。
2. 脊髄披裂(myeloschisis): 開放された脊髄が露出した状態になっており、脊髄中心管その正中部に認められる。
3. 脊髄瘤(myelocele) : 内容物は脳脊髄液と硬膜で形成されていて、嚢胞状になっている。
4. 脊髄嚢瘤(myelocystocele) : 脊髄中心管が嚢胞状になっている。別名、脊髄嚢空洞症(syringomyelocele)と呼ぶ。

### B 神経症状(病変部位以下で1～3の神経脱落症状をすべて認める)

1. 運動障害
2. 知覚障害
3. 膀胱直腸障害
4. てんかん、水頭症

### C 画像検査所見

1. 水頭症: CT や超音波検査で脳室の著明な拡大
2. Chiari II 型奇形: MRI にて延髄・第4脳室・小脳が大後頭蓋窩へ陥没している。
3. 膀胱尿道造影: 膀胱頸部の弛緩像、膀胱尿管逆流、膀胱壁の肉柱変形、膀胱容量の減少などを認める。
4. 四肢の単純XP: 股関節の脱臼、足関節の変形、脊椎の側弯、脊椎の後弯などを認める。
5. 腹部の単純XP: 宿便、結腸ガス、巨大結腸などを認める。

### D 鑑別診断

以下の疾患を除外する。

#### 1. 潜在性二分脊椎

神経管閉鎖障害により発生するが、外表に神経組織の露出がなく、ほぼ正常な皮膚に覆われている。多くは腰仙部に位置し、皮下腫瘍(subcutaneous tumor)、小陥凹(dimple)、血管腫(hemangioma)、多毛症(hypertrichosis)、母斑(nevus)などの表皮の異常所見を併発する。典型的な病態は脂肪脊髄髄膜瘤(lipomyelomeningocele)、先天性皮膚洞(congenital dermal sinus)、割髄症(diastematomyelia)、仙骨欠損症(sacral agenesis)などである。

## <診断のカテゴリー>

A+Bを満たしDの鑑別すべき疾患を除外したものを、脊髄髄膜瘤と診断する。

〈重症度分類〉

機能的評価 Barthel Index: 85 点以下を対象とする

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 119 アイザックス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

アイザックス症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患である。電位依存性カリウムチャンネルに対する自己抗体（抗 VGKC 複合体抗体）が関連する。より重症型のモルバン症候群は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記憶力障害などの中樞神経症状を呈する。また健忘、失見当識障害、てんかん発作など中樞神経症状のみを呈する抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎という疾患単位もある。

#### 2. 原因

発症機構については不明である。一部の症例に胸腺腫が関連している。免疫介在性に末梢神経終末部の電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)の機能障害が起こるとされている。抗 VGKC 複合体抗体の陽性率は、約3割程度である。

#### 3. 症状

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延)と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。一方、モルバン症候群は、アイザックス症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記憶力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。

#### 4. 治療法

根治療法は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善が見られる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは、末梢神経の Na チャンネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。

抗 VGKC 複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治症例や、日常生活に著しい支障を来す場合は、血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が有効である。重症筋無力症合併例では、血漿交

換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。また一部の症例でリツキシマブ投与が有効である。

## 5. 予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解は稀である。症状は寒冷などの自然環境や運動、日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善を見るが、完治までは至らないことが多く、長期にわたる治療を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100人
2. 発病の機構  
不明(自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法)
4. 長期の療養  
必要(再発性の疾患である)
5. 診断基準  
あり(免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 講師 渡邊 修

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### アイザックス症候群の診断基準

#### A 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直(必須)
2. Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性(72pM 以上)
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

#### B 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在(抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えてその他2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち1項目以上

### <診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位(MUP)の自動反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 120 遺伝性ジストニア

### ○ 概要

#### 1. 概要

ジストニアとは持続性の筋収縮により生じる症状で、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的・律動的に観察されることもある。持続性の異常な筋収縮により姿勢の異常を来す事が多い。

遺伝性ジストニアは遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患で、DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

幼児から青年期(遅くても 30 歳代)に、いずれかの四肢、体幹、頭頸部のジストニアにより発症することが多い。ジストニアは進行性に症状の増悪や姿勢の異常を来し、歩行障害、起立障害、座位障害を来す。疾患によっては精神発達遅滞や知的機能減退を示す例もある。

#### 2. 原因

DYT シリーズでは約半数で病因遺伝子が同定され、NBIA シリーズも多くは病因遺伝子が同定されている。

#### 3. 症状

持続性または反復性の筋緊張のために、顔面・頭頸部、四肢・体幹筋の定型的な肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じる。症状の分布により、局所性・分節性・全身性に分けられる。また、発作性ミオクローヌスを伴うものやパーキンソニズムを伴うものもある。特定の動作に随伴してジストニアが出現することや、特定の感覚的な刺激によって症状が軽減する感覚トリックが認められることが多い。また、音楽家や理容師、タイピスト、スポーツ選手など、特定の職業動作に伴って出現することがある。

#### 4. 検査所見:

NBIA シリーズでは MRI で基底核への鉄沈着像を認める。DYT シリーズでは DYT3 以外では画像検査での異常所見は明らかでない。

aceruloplasminemia ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを認め、neuroferritinopathy ではフェリチン値低値を認める。

#### 5. 治療

薬物治療(抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa 製剤など)やボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術(後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法)がある。

全身性や分節性ジストニアで症状が広範囲の場合、薬物療法は無効で、脳深部刺激療法(淡蒼球内節)が著効することが多い。

#### 6. 予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
未解明
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症治療は存在するが、根治療法は未確立)
4. 長期の療養  
必要(症状が継続し、進行性の経過をたどる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel-Index を用いて 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」  
研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

「ジストニアの成因と治療に関する研究班」  
「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班」  
研究代表者 国立病院機構相模原病院神経内科学 医長 長谷川一子

## ＜診断基準＞

いずれかの病型で確定診断されたものを対象とする。

### 遺伝性ジストニアの診断基準

#### A 症状

ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す。

#### B 特徴とされる所見

1. 本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現する。
2. 特定の動作や環境によって症状が出現する(動作特異性)。
3. 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある(定型性)。
4. 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある(感覚トリック)。

#### C 検査所見

1. 表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する(共収縮)。
2. 多くの例で病因遺伝子が確認される(下記図、表参照)。

#### D 診断、鑑別診断

(1)以下の疾患を鑑別する。

Wilson 病、遺伝性神経変性疾患:SCA1、2、3、17、PARK2、6、15、家族性痙性対麻痺、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、Niemann-Pick 病、レット症候群、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアなど。抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアでは、薬歴聴取が重要である。

ジストニアと他の不随意運動との鑑別として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞蹈病、バリスム、筋痙攣、スパズム、ジスキネジアが挙げられる。

(2)ジストニアを示す遺伝性疾患であることを確認し、下記のフローチャートを参考に診断を進める。

(3)DYT シリーズ各病型と NBIA シリーズの各病型相互の鑑別も必要で、表1及び表2及び各病型の診断指針に基づき、いずれの病型かが確定されたものを対象とする。

図. 長谷川班による遺伝性ジストニアの診断フローチャート

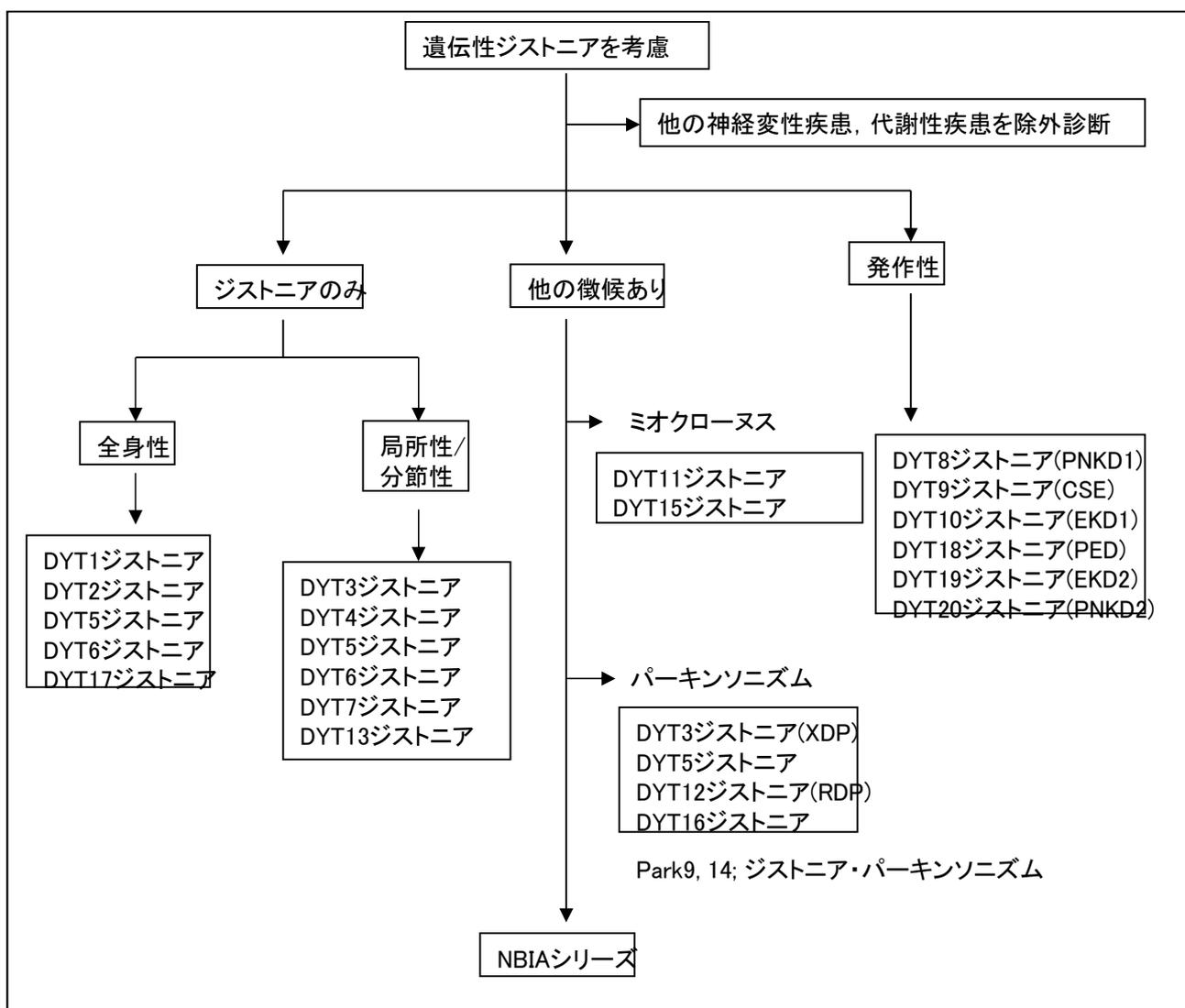


表1 遺伝性ジストニア (DYT シリーズ)

名称・別称	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	分布
DYT1 ジストニア	AD	<i>DYT1</i> ・ <i>TOR1A</i>	9q34	torsinA	小児	全身性ジストニア. 部分症状にとどまるものもある	多地域
DYT2 ジストニア	AR	—	—	—	小児	全身性ジストニア	スペインのロマ
DYT3 ジストニア XDP, lubag	XR	<i>TAF1</i>	Xq13.1	TAF1	成人 平均 35 歳	全身性ジストニア、ジストニア運動が著明、しだいにパーキンソニズムに	フィリピンに多発
DYT4 ジストニア	AD	<i>DYT4</i>	—	—	13-37 歳	喉頭ジストニア、やがて全身性	オーストラリアの1家系
DYT5 ジストニア 瀬川病	AD	<i>GCH1</i>	14q22.1-22.2	GCH1	小児	歩行障害、日内変動、睡眠による改善、レボドパ反応性	日本・多地域
DYT6 ジストニア	AD	<i>DYT6</i> <i>THAP1</i>	8q21-22	THAP1	5-35 歳 平均 19 歳	頭頸部ジストニア、上肢ジストニア. 一部は全身性に.	米国メノナイト・欧米
DYT7 ジストニア	AD	<i>DYT7</i>	18p	—	28-70 歳 平均 43 歳	局所性ジストニア ; 頸部、喉頭、上肢	北西部ドイツ・中欧
DYT8 ジストニア PNKD1	AD	<i>PNKD1</i> <i>MR-1</i>	2q33-35	MR1	小児	非運動誘発性発作性ジストニア、舞踏運動、アテトーシス	多地域
DYT9 ジストニア CSE	AD	<i>CSE</i>	1p	—	2-15 歳	非運動誘発性発作性ジストニア、非発作時の対麻痺	ドイツの1家系
DYT10 ジストニア EKD 1	AD	<i>EKD 1</i>	16p11.2-q12.1	—	小児/成人	運動誘発性発作性ジストニア	日本・多地域
DYT11 ジストニア MDS	AD	<i>SGCE</i>	7q21	SGCE	小児/青年	全身性/局所性ジストニア、ミオクロヌス. アルコール反応性	欧米
DYT12 ジストニア RDP	AD	<i>ATP1A3</i>	19q13	ATP 1A3	14-45 歳	急性発症完成の顔面口部ジストニアとパーキンソニズム	北米
DYT13 ジストニア	AD	<i>DYT13</i>	1p36.13-36.32	—	5-40 歳代 平均 16 歳	頭部/頸部/上肢の分節性ジストニア	イタリアの1家系
DYT14 ジストニア(DYT5 に同じなので削除)							スイスの1家系
DYT15 ジストニア	AD	<i>DYT15</i>	18p11	—	小児/青年	ジストニアとミオクロヌス	カナダの1家系
DYT16 ジストニア	AR	<i>DYT16</i> <i>PRKRA</i>	2q31.3	PRKRA	2-18 歳 12 歳頃が多	ジストニア・パーキンソニズム	ブラジル
DYT17 ジストニア	AR	<i>DYT17</i>	20p11.2-2-q13.12	—	14 歳から 19 歳	頸部捻転から分節性、全身性に進展	レバノンの1家系
DYT18 ジストニア PED	AD	<i>SLC2A1</i>	1p35-p31.3	GLUT1	小児期	長時間運動で誘発される発作性ジストニア、舞踏アテトーシス	欧米
DYT19 ジストニア EKD 2	AD	<i>EKD 2</i>	16p13-q22.1	—	7-13 歳	運動誘発性発作性でジストニアか舞踏運動	インドの1家系
DYT20 ジストニア PNKD2	AD	<i>PNKD2</i>	2q31	—	小児期- 50 歳代	非運動誘発性発作性ジストニアが手足に	カナダの1家系

ATP1A3 : Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-transporting ATPase alpha-3 chain

CSE : Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

EKD : Episodic kinesigenic dyskinesia

GCH1 : GTP cyclohydrolase 1

GLUT1 : Glucose transporter 1

MR-1: Myofibrillogenesis regulator 1

PED : Paroxysmal exercise-induced dyskinesia

PNKD : Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia

PRKRA : Protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator

RDP : Rapid-onset dystonia parkinsonism

SGCE : ε-sarcoglycan

TAF1: TAF1 (TATA box-binding protein –associated factor 1) RNA polymerase II

THAP1 : thanatos-associated protein (THAP) domain containing , apoptosis associated protein 1

XDP : X-linked dystonia-parkinsonism

表2 NBIA の特徴

	疾患	遺伝様式	遺伝子	発症年齢	臨床症状	MRI 所見
NBIA1	Classical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	<6 歳	歩行障害、ジストニア、痙直、網膜色素変性症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger<sup>7)</sup> sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄枕着</li> </ul>
	Atypical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	平均 14 歳 (1~28 歳)	言語障害(錯語、講語障害)、ジストニア、痙直、認知障害、精神症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄沈着</li> </ul>
NBIA2a	Classical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 1 歳 (0.5~2.5 歳)	精神・運動発達遅滞、体幹低緊張、ジストニア、痙直、小脳失調、てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA2b	Atypical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 4.4 歳 (1.5~6.5 歳)	社会的退行、失調、言語発達遅滞	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA3	Neuroferritinopathy	AR	<i>FTL</i>	平均 39 歳 (13~63 歳)	認知障害なし、舞踏運動、ジストニア	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> <li>● 被殻と尾状核の空胞化</li> </ul>
NBIA4	aceruloplasminemia	AR	<i>CP</i>	平均 51 歳 (16~72 歳)	認知症、網膜病変、小脳失調	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> </ul>
	FAHN	AR	<i>FA2H</i>	3~11 歳	精神発達遅滞、ジストニア、錐体路障害、失調、眼症状(視神経萎縮、眼球運動障害)、てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球への鉄枕着</li> <li>● 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮</li> </ul>

NBIA: Neurodegeneration brain iron accumulation, PKAN: pantothenate kinase associated neurodegeneration,

PANK2: pantothenate kinase 2, PLA2G6: Phospholipase A2 group 6, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy, FTL: ferritin light chain

CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration

## DYT1 ジストニア

### 診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 9q34、遺伝子 *DYT1=Tor1A*、遺伝子産物 torsinA）

ii) 発症年齢：小児期。20歳以上はまれである。

iii) 神経所見：全身性ジストニアが多い。

上肢あるいは下肢に始まり、下肢発症型の方が全身性に進行しやすい。

局所性ジストニアにとどまり、全身性とならないこともある。

iv) 臨床検査所見：画像検査では異常を認めない。

v) 鑑別診断：ジストニアを示す他の一次性、二次性ジストニア

VI)確定診断：*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失を検出する。浸透率が低いので、他の疾患を除外できることが必要である。

VII)参考事項：一次性全身性ジストニア（捻転ジストニア）の代表的疾患である。若年発症のジストニアでは瀬川病とともに第一に疑う。局所性ジストニア、成人発症などの報告もある。*DYT1* 遺伝子の浸透率は 30%とされる。*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失の検出は比較的容易である。

【疾患概念】第 9 染色体 9q34 にある *DYT1* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性、若年発症の一次性全身性ジストニアである。*DYT1* 遺伝子産物は torsinA タンパクで、*DYT1* ジストニアでは野生型 torsinA の 302、303 番の 2 個の連続するグルタミン酸が 1 個になっている。

【疫学】我が国の疫学調査の結果から全国で 100 人未満と推定できる。

症状；平均発症年齢は約 12 歳である。29 歳以後の発症は稀である。90-95%の症例でジストニアが下肢か腕に始まり、ついで他の身体部分に広がる。下肢に始まる症例の方が上肢で始まるものより若年発症の傾向があり、全身型に移行する可能性が高く、進行も早い。一般に 5～10 年間進行する。進行により罹患部位の変形をきたす。頸部ジストニアでは屈曲、捻転がみられる。瞬間的な頭部の動きを伴うこともある。上半身では捻転運動、異常姿勢により著明な屈曲をきたす。脊椎側弯症、後弯症、骨盤捻転が生じる。歩行困難から歩行不能になる例もある。知能は正常である。高齢発症、局所性ジストニアにとどまるもの、外傷など誘因があるもの、球症状で始まるものなど変異が大きい。最近もさまざまな非典型例が注目されている。

### 【病型】

上肢型：書痙などで始まり、周辺に広がる。反対側にも生じ、やがて上半身、頸部にひろがる。

下肢型：歩行異常で始まり、内反尖足など異常肢位をとる。体幹にひろがって屈曲、捻転を生じる。

3・26 歳に症状発現の”window“があり、上肢か下肢のジストニアを生じる。65%はその後 5-10 年で進行して全身性か多巣性になる。残り 10%は分節性で、25%が局所性にとどまる。部位から言うと上肢が最多で 95%以上である。ジストニア運動も突発的であったり振戦であったり、ミオクローヌス・ジストニア様であったりする。体幹・頸部は 25-35%、頭部は 15-20%で少ないのが特徴である<sup>18</sup>。

【検査所見】形態的な画像所見は正常である。FDG-PET では、前補足運動野（6野）、頭頂皮質（40/7野）、被殻、帯状回（24/32野）、小脳皮質で代謝の亢進がみられた<sup>7</sup>。

【診断】26 歳までに発症の全身性ジストニアでは *DYT1* 遺伝子変異を調べるべきである。非典型例も多い。

【遺伝子変異】*DYT1* 遺伝子変異は第 5 エクソンの GAG 3 塩基の欠失である。浸透率が 30%であることに対して、対立アレルに保護的な変異が想定されている。216 番のアミノ酸はアスパラギン酸であるが、これが対立アレルでヒスチジンに変わっていると非発症保因者になることがわかった。また、同一アレルに、そして、同一ペプチド鎖上にグルタミン酸欠失と 216 番アスパラギン酸の両者があることによ

て *DYT1* が浸透し病変を生じること示唆された。これらのことで、浸透率が 60%程度までの減少が説明される。

## DYT 5 ジストニア／瀬川病／ドパ反応性ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 14q22.1-22.2、遺伝子 *GCH1* 遺伝子産物 GCH1）
- ii) 発症年齢：10 歳以下に多い。
- iii) 神経所見：下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦がある。レボドパにより著明に改善する。
- iv) 臨床検査所見：画像所見に異常はない。  
髄液中ホモバニリン酸の低下。
- v) 鑑別診断：他のレボドパ反応性ジストニア  
常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
- Vi) 確定診断：日内変動を伴う下肢ジストニアでレボドパによく反応し、GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) 活性の低下か GCH1 の変異がみられることによる。

参考事項：不完全浸透で、女性優位（4：1 またはそれ以上）に発症する。成人発症例もある。年齢とともに日内変動の程度は減少する。髄液中ビオプテリン、ネオプテリンの低下は DYT5 を強く示唆する。GCH-1 の変異の検出はやや困難である。

【疾患の概念】 GCH 1 の活性低下に基づき、レボドパによく反応する日内変動を伴う下肢ジストニアである。1971 年に瀬川らが“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患”として報告した。

【疫学】 我が国の疫学調査では 100～200 人の症例が推定されている。

【臨床症状・検査所見】 下肢優位の姿勢ジストニア（下肢の尖足あるいは内反尖足）が主症状で、立位時に腰椎前弯や頸部後屈位、後膝反張を認め、体幹の捻転ジストニアはない。著明な日内変動を呈し、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。年齢とともに日内変動の程度は減少する。10 才以降になると姿勢時振戦（8-10Hz が多い）が出現する。軽度の筋強剛を認める。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌスが出現する。知能は正常である。検査所見に異常は認めない。手の動作性ジストニアなど部分症状を来す例がある。

【治療・予後】 L-ドーパによく反応し、L-ドーパ反応性ジストニア（Dopa responsive dystonia; DRD）の一つである。比較的少量で反応し、効果減弱は少ない。日内変動が著明のときドーパゴニストを用いる。剖検で黒質のメラニン色素の減少をみとめるが、細胞死はないと考えられている。

【遺伝子変異】 L-erythrotetrahydrobiopterin (BH4) はチロシン水酸化酵素の補酵素で、この合成酵素が GCH 1 である。14q 22.1-q22.2.にある。一瀬らによって瀬川病における活性低下と、遺伝子変異が見いだされた。変異は GCH 1 の全長にわたって見られる。変異と症状の関連は見いだされない。

【類似疾患（他のドパ反応性ジストニア）】 GCH1 以外のビオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH) の変異も明らかになった。TH 変異は常染色体劣性の瀬川病で Q381K<sup>12</sup> について L205P<sup>13</sup> のホモ変異として見いだされた。乳児期発症で不随意運動と筋強剛が少量レボドパによく反応した。ヘテロ複合変異もみられる。ビオプテリン代謝酵素の 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、sepiapterin reductase、carbinolamine-4a-dehydratase<sup>1</sup>、dihydropteridine reductase の変異も報

告されている。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症形である。

## DYT 6 ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 8q21-22、遺伝子 *THAP1*、遺伝子産物 THAP1)
- ii) 発症年齢：5-38 歳、平均 16 歳
- iii) 神経所見：上肢発症と頭頸部発症が半数ずつである。  
30%は全身性に進展する。  
ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。
- iv) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。
- v) 確定診断：常染色体優性遺伝で四肢のジストニアで発症し、*THAP1* に変異が見られる。  
参考事項：限局性で発症しても次第に四肢に広がることが多い。成人発症では限局性のまま経過することもある。米国のメノナイト(Amish-Mennonite)の 2 家系 (M、C) で報告され、その後 1 家系 (R) が追加された。浸透率は 35 歳までに 60%。

疾患の概要；青年期発症の特発性捻転ジストニアで、優性遺伝様式をとる。2009 年に *THAP1* 遺伝子変異が見出された。浸透率は 35 歳までに 60%である。

発症部位は、半数は上肢で、残りの半数は頭部（喉頭、舌、顔面）や頸部である。下肢発症は 1 例のみ。2 例では局所性ジストニアにとどまり、8 例が分節性、12 例が全身性あるいは多巣性で下肢にも及ぶ。下肢に及ぶものは半数であるが移動補助具の必要なものは 2 例である。上肢障害 19 例、発声障害は半数である。ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアとそれに伴う発声困難である。

DYT 1 との鑑別は DYT 1 が下肢から発症することが多いのに比較して、頭頸部から発症することが多いこと、構語障害が多いことである。DYT13 は 1 p に連鎖するが、発症年齢、症状の分布ともによく似ている<sup>2)</sup>。

## DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1：PNKD1

### 診断指針

- i) 遺伝形式：常染色体優性遺伝（遺伝子座 2q33-35、遺伝子 *MR-1*、遺伝子産物 MR-1)
- ii) 発症年齢：小児期
- iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシスを示す。一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分～数時間の発作を 1 日数回～数ヶ月に 1 回程度生じる。  
アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。
- iv) 臨床検査所見：脳画像 (CT、MRI) や脳波を含めて特記すべきことはない。
- v) 鑑別診断：他の発作性ジストニア・ジスキネジア (表 2)
- vi) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏運動、アテトーシスが見られ、*MR-1* 遺伝子に変異が認められる。

参考事項；発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には神経学的異常を認めない。

疾患の概要；乳児期に始まる発作で、大きな発作と小さな発作があり、疲労感と胸部、咽喉部の締め

付け感の後、両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり、複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で、これより長いものが大きい発作であるが、後者では眼球上転発作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・ココロラ摂取、疲労、(過度の)集中が誘引となる。1日に2回の小さな発作と1回の大きな発作をきたすことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。

遺伝子異常； *MR-1* (myofibrillogenesis regulator 1) の変異

表3 発作性ジスキネジアの分類

	持続時間	遺伝性	孤発性	二次性	治療薬
PKD 発作性運動誘発性ジスキネジア	5分以内 多くは30秒以内	EKD1=DYT10 EKD2=DYT19	75%	多発性硬化症 副甲状腺機能低下症など	カルバマゼピン
PNKD 発作性非運動誘発性ジスキネジア	5分以上 多くは30分-3時間	PNKD1=DYT8 PNKD2=DYT20 CSE=DYT9	?	多発性硬化症 低血糖/高血糖など	クロナゼパム?
PED 発作性労作誘発性ジスキネジア	中間 多くは5-30分	PED=DYT18	?	頭部外傷など	ケトン食

EKD：Episodic kinesigenic dyskinesia

CSE：Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

### DYT9 ジストニア、発作性舞踏アテトーシス・痙性対麻痺：CSE

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p）
- ii) 発症年齢：2-15歳
- iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニアを四肢に生ずる。発作時に複視や構音障害、口唇や下肢の錯感覚を伴う。頭痛を伴うこともある。発作は約20分間で2/日～2/年程度生じる。間歇期に痙性対麻痺を合併する。
- iv) その他の症状：知能低下を合併する場合もある。
- v) 臨床検査所見：脳波上は全般的な徐波化が報告されている。過呼吸負荷で増強される。  
脳画像（CT、MRI）に特記すべきことはない。
- vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア（表参照）
- vii) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニアがみられ、間歇期に痙性対麻痺を伴う。  
参考事項；運動、アルコール摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

### DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1：EKD1

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 16p11-q21）
- ii) 発症年齢：小児-成人
- iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10-30秒で5分を越えな

い発作を1日に数十回～数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。

- iv) その他の症状：他の特徴的な症候は知られていない。
- v) 臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）や脳波を含めて異常がない。
- vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア。
- vii) 確定診断；急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。

参考事項；発作は一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には原則として神経学的異常を認めない。

疾患の概要；発作性運動誘発性コレオアテトーシス (Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis：PKC) は繰り返し起こる短時間の不随意運動である。類似病態がいくつかの名称で呼ばれる。反復発作性運動誘発性ジスキネジア (Episodic kinesigenic dyskinesia：EKD)、良性家族性乳児痙攣 (benign familial infantile convulsion：BFIC)、乳児痙攣・発作性コレオアテトーシス (infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis：ICCA) があり、EKD1、BFIC2、ICCA の遺伝子座は16番染色体のセントロメア付近にあり対立遺伝子疾患の可能性がある。

急激な随意運動の開始の際のみに生じる不随意運動で発作は10秒程度と短い。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。感覚性の前兆があつて、発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は全く正常、発作間歇期には全く正常と記載された。日本の症例は不完全脱力発作が多い。

## DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群：MDS

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座7q21、遺伝子 *SGCE*、遺伝子産物 *SGCE*）
- ii) 発症年齢：小児期から青年期
- iii) 神経所見：ミオクローヌスとジストニアを主体とする。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスは頸部、上肢に多い。ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。アルコールで改善する。
- iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。
- v) 臨床検査所見画像所見：異常がない。
- vi) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。
- vii) 確定診断：ミオクローヌス・ジストニアあるいは本態性ミオクローヌスの症例で、イプシロン・サルコグリカン(*SGCE*)遺伝子の変異を見出すことによる。

参考事項：アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。不完全浸透性で男性に発症が多い。イプシロン・サルコグリカンの変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

疾患の概要；ミオクローヌス・ジストニアが優性遺伝性疾患として確立したのは1988年のQuinn NPらによる。

臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する<sup>2</sup>。ジストニアは通常軽度にとどまり頸部ジストニア（痙性斜頸）、上肢ジストニア（書痙）となる。典型的には20歳までに発症する。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなる

こともある。精神障害多発(OCD、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常(発作性、非発作性)の報告もあり、てんかんは DYT11 を否定する根拠にはならないとされた。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効であった。アルコール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

遺伝様式は常染色体優性遺伝。不完全浸透。父・息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高い。maternal imprinting とされる。SGCE 遺伝子が父親由来のみのものが発現することは、はじめマウスの SGCE 遺伝子でみいだされた。

遺伝子変異はイプシロン・サルコグリカン(SGCE)のノンセンス変異、小欠失によるフレームシフト、ミスセンス変異により機能喪失型の変異がもたらされるが、これが、ヘテロにみられる。染色体異常による SGCE 全欠失(ヘテロ)も報告された。また、最近エクソン欠失も明らかになり、定量的 PCR が必要とされている。典型的なミオクローヌス・ジストニアで SGCE 変異の見出される割合は 20%にすぎない。

## DYT12 ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム : RDP

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性(遺伝子座 19q13、遺伝子 *ATP1A3*、遺伝子産物 ATP1A3)
- ii) 発症年齢：14-45 歳
- iii) 神経所見：急性に発症する。2-3 分から 1 ヶ月で症状は完成し以後ほとんど進行しない。ジストニアとパーキンソン症状を示す。ジストニアは顔面口部に強い。パーキンソン症状は無動、姿勢反応障害を示す。
- iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。
- v) 臨床検査所見：特に異常ない
- vi) 鑑別診断：急性発症ジストニア・パーキンソニズムとして鑑別する。
- vii) 確定診断：急性発症でほぼ停止性のジストニア・パーキンソニズムを示し、*ATP1A3* に変異を認める。

参考事項；ジストニアは顔面口部に強く DYT 1、DYT 5 と反対の勾配を示す。パーキンソン症状として振戦は報告されていない。常染色体優性遺伝であるが不完全浸透である。家族発症は必ずしも示さない。

疾患の概要；優性遺伝のジストニア・パーキンソン症候群を示し、特徴的な急性発症経過をとる。

Brashear らは 36 例の *ATP1A3* 変異の見られる症例を解析した<sup>2</sup>。9 家系で 7 種の変異があり 4 家系は同一変異である。5 家系では発症者は 1 名で、T613M では de novo 変異も見られ、ハプロタイプ解析からは互いに関連がないとされた。発症年齢は 8 歳から 55 歳で 10 代 20 代に多い。平均 22 歳。急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることもある。発症は常に急激で、2-3 分から 30 日で完成し、肉体的なあるいは心理的なストレスの後におこることが多い。多くは進行も回復もしないが、2 回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性、分節性で顔面>上肢>下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。うつ状態、統合失調症的性格、てんかん発作もみられる。

## DYT18 ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア : PED

## 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p35-p31.3、遺伝子 *SLC2A1*、遺伝子産物 GLUT1）
- ii) 発症年齢：小児期
- iii) 神経所見：運動練習、持続的な運動、特に歩行の後で不随意運動がおこる。ジストニア、コレオアテトーシス、バリズムなどを生じる。5分から30分の発作を1日に1回～1月に1回繰り返す。
- iv) その他の症状：てんかん発作を伴うものが多い。
- v) 臨床検査所見：MR I で多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見。FDG-PET で異常側視床の取り込み低下。
- vi) 鑑別診断：発作性ジスキネジアとして鑑別する。DYT8-10、18-20 の遺伝子座が確定している。
- vii) 確定診断：運動練習誘発性のジスキネジアで *SLC2A1* にヘテロの変異が見られる。  
参考事項；誘発要因としては運動練習のほか、長い書字、空腹、ストレスなどがある。GLUT1 欠乏症候群は対立遺伝子疾患で PED と同じく *SLC2A1* のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である。

疾患の概要；運動練習で誘発されるジスキネジアで、ジスキネジア発作の長さなどがPKDとPNKDの間であることが特徴とされた。

遺伝子異常は2008年Weberらが溶血性貧血を伴うPEDでGLUT1(glucose transporter 1)の欠失ヘテロ変異(Q282-S285del)を見出した。3代4例(男性3例女性1例)発症の家系で、てんかん、軽度の発達遅滞、髄液グルコース値低下、有棘赤血球を伴う溶血性貧血、赤血球内鉄含有量低下を伴っていた。PEDの病因遺伝子は*SLC2A1*、変異タンパクはGLUT1であることが結論された。

## DYT19 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 2：EKD2

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 16p13-q22.1）
- ii) 発症年齢：7-13 歳
- iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアと舞踏運動を生じる。2分以内の発作を1日に1-20回繰り返す。自然軽快が多い。
- iv) その他の症状：てんかんをきたすものがある。
- v) 臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）は異常がない。
- vi) 鑑別診断他の発作性ジストニア。とくにEKD1（DYT10）。
- vii) 確定診断：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じる。：  
参考事項；症状はEKD1（DYT10）と大差がない。確実なのはインドの1家系のみ。

疾患の概要；インドの報告では初発年齢は7-13歳、平均9.6歳で、ジストニア（8人）か舞踏運動（9人）の発作がある。四肢に多く顔面にも見られ、軽度の構音障害もきたす。意識は保たれるが、前兆として皮膚の蟻走感が生じる（6人）。5秒から2分の発作で1日に1-20回見られる。強いと立っていらなくなるが、わずかに気付かれるほどの軽いものもある。片側、両側ともにある。突然の運動により引き起こされることが多いが、過呼吸でも寒冷、緊張感でも生じうる。自然寛解が9人に見られ再発はしなかった。てんかん2人であるが、抗てんかん薬は著効した。

遺伝子座；16p13-q22.1とされ、EKD1（日本）に隣接する。アフリカ系米国人のPKCはこの両者にまたがる。ICCAとも近くEKD1とは対立遺伝子であるかもしれないが、EKD2はこれらとは異なるとされる。PKCにはEKD1、EKD2に連鎖しないものもある。

## Pantothenate kinase-associated neurodegeneration : NBIA 1

(旧名 Hallervorden-Spatz syndrome)

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

遺伝子 *PKAN2*

遺伝子産物 PKAN (Pantothenate kinase 2)

MIM ID \*606157

Gene map locus: 22q13.1

発症年齢 : classical type : 6 歳以下 (6 ヶ月~12 歳)、atypical type : 14 歳 (1-28 歳)

頻度 : 1-3/1,000,000

### 臨床症状

10 歳以下で発症する進行性のジストニア、構音障害、固縮、網膜色素変性を示す。

75%の症例は classical type とされ、歩行障害、姿勢障害で発症し、錐体外路症状が加わってくる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋固縮や舞踏運動がそれに続く。ジストニアは脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。錐体外路症状も通常見られる。発症早期に色素性網膜変性症は明らかで、2/3 の症例で合併する。症状は進行性で発症から 10-15 年で歩行不能となる。てんかんはまれである。

25%を占める atypical type の症例では、10 歳以上で発症し、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては 40%の症例で反復言語か構語障害が多い。その後ジストニアをみるが、classical type よりも程度は軽症で、15-40 年程度で歩行不能となる。すくみ足の頻度も高い。約 1/3 の症例で精神症状 (行動障害あり) か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。

中間表現型と呼ばれる 10 歳代以前に発症するが進行が遅い型、10 歳代に発症し進行が速く 20 歳代に歩行不能となる例などがある。その他 Tourette 症候群、純粋アキネジア、運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例、早期発症パーキンソニズムを示す症例などが報告されている。HARP 症候群

(hypoprebetalipoproteinemia、acanthocytosis、retinitis pigmentosa、pallidal degeneration、OMIM 607236) も遺伝子変異が *PANK2* に見られたことから *PKAN* に包含された。

### 検査所見

MRI で eye-of-the tiger sign を認める。これは 1.5 テスラ以上の MRI の T2 強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。*PANK2* 変異のみられる *PKAN* では全例陽性であるため、MRI 所見から *PKAN* の診断に至る例が少なくない。NBIA の中でも *PKAN* にのみみられる所見で特異性が高い。ただし逆は成立せず、Hartig のシリーズでは eye-of-the tiger sign が見られる症例のうち 15%で *PANK2* 変異が見出されなかった。

網膜電図で網膜障害パターンを示す。

8%の症例で有棘赤血球症を示す。

## 診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める。

遺伝歴、臨床像で PKAN を疑い MRI で eye-of-the tiger sign を認めた場合には PKAN を強く疑う。遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

## 鑑別診断

1. セルロプラスミン値、血清銅 (R/O Wilson 病)
2. Neuronal ceroid lipofuscinosis
3.  $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症
4. infantile neuroaxonal dystrophy および他の NBIA の疾患群
5.  $\alpha$  fucosidosis
6. childhood-onset ataxia (esp. SCA3、SCA7)

## 遺伝子変異と病態生理

PKAN に見られる *PANK2* 遺伝子変異は極めて多様である。Hartig の 72 症例のシリーズでは 48 例の 96 のアレルで変異が見出され、33 種の変異が検出された。ミスセンス変異、exon 欠失、小欠失による frame shift、aberrant splicing があり保存部位の全長にわたり見られた。ホモ接合もあるが複合ヘテロ接合も多い。Alternative splicing で多種の翻訳産物を生じるため変異部位の呼称も安定しない。このシリーズで最も多いのは c.1583C>T (p.Thr528Met) で、C.573delC (p.S191RfsX13) 変異はポーランド人でのみ見られた。

これまでの報告を集積すると最も多い変異は c. 1561G>A 変異で p.Gly521Arg とミスセンス変異を示し 25%を占める。このほか c.1583C>T (p.Thr528Met)、c.1351C>T (p.Arg451X)、c.1413-1G>T (IVS) が多い。c.1561G>A 変異はハプロタイプ解析から共通の創始者が推定された。

神経病理学的検討からは鉄はミクログリアに主として集積し、神経細胞の一部にも見られる。細胞外鉄枕着は血管周囲で顕著である。PKAN では鉄濃度上昇は淡蒼球と黒質で見られるが、他の部位ではあきらかではない。神経細胞脱落、グリオーシス、二次性脱髄は淡蒼球と黒質で著明である。軸索のスフェロイドも顕著である。セロイドリポフスチンとニューロメラニンも細胞内に集積する。

## 治療

1. 有効な治療はない。
2. ジストニアに対してボツリヌス (筋注)、バクロフェン (経口および髄注) やトリヘキシフェニジル (経口) が有用である。
3. パーキンソニズムは一般に L-DOPA は無効である。
4. GPi-DBS が有用との報告もある。
5. ジストニアによる二次性の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や、栄養管理が

必要である。

## Infantile neuroaxonal dystrophy : INAD、 NBIA 2

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

原因遺伝子 PLA2G6 (phospholipase A2、 group VI)

INAD の 79%の症例で同定された

MIM ID #256600

発症年齢 : classical type : 1 歳 (5 ヶ月~2.5 歳)、 atypical type : 4.4 歳 (1.5-6.5 歳)

頻度 1/1,000,000

### 臨床症状

進行性の精神症状、低緊張、深部反射亢進、四肢麻痺を示す。

**Classical type** では精神運動退行と体幹の低緊張、進行性の四肢麻痺を生後 6 ヶ月から 3 年の間に示す。多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが、1/3 の症例では反射消失性の脱力のままである。全例でジストニア、痙縮、球症状、小脳症状を認める。発症後 5 年くらいまで歩行可能であることが多い。約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し、視神経症状 (視神経萎縮、斜視、眼振など) を認める。1/3 の症例ではてんかん発作を認める。平均死亡年齢は 9.4 歳である。

**Atypical type** の発症時期は **classical type** よりおそく 10 代が多い。主症状は不安定さ、失調性歩行障害である。言語発達は遅れ、社会的な意思疎通はできない。視神経萎縮、眼振、痙攣発作は **classical type** と同様であるが、体幹の低緊張は見られない。

**Karak** 症候群は、臨床像として早期発症小脳失調、ジストニア、痙縮、知能低下があり、**MRI** で小脳萎縮、淡蒼球と黒質に鉄沈着を認めるヨルダンの家系として報告されたが、**PLA2G6** 遺伝子変異が同定されたため、**INAD** に含まれることになった。

### 検査所見

筋電図検査で脱神経所見、脳波検査で速波を認めるが、神経伝導速度低下は 1/3 に認めるのみである。

**MRI** 画像では 95% の症例で小脳萎縮、50% の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオーシスに対応して **T2** 強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。**Atypical type** の **MRI** 像では小脳萎縮は 83% の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

**PLA2G6** 遺伝子変異陽性症例の 87% で末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

### 遺伝子変異と病態生理

**PLA2G6** 遺伝子では 44 遺伝子変異が同定され、32 がミスセンス変異、5 が小欠失による **frameshift**、2 ノンセンス、1 スプライス部位変異、1 大欠失の報告がある。

**Classic type** では **null alleles** で **atypical type** は複合ヘテロ接合を示す。共通の遺伝子変異は現時点ではない。

神経病理学的検討は少ないが、全般的な大脳皮質、小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオシスを全般に認め、小脳では Purkinje cell と granule cell との双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイド大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般にみられる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径 30-100  $\mu$ m であり、ニューロフィラメントを含んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。Alzheimer 病変および PD 病変もみられ、黒質では典型的な Lewy 小体を、大脳皮質や基底核では  $\alpha$  シヌクレイン陽性の Lewy 小体をみ、また、リン酸化  $\tau$  陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

スフェロイドや Lewy 小体、神経原線維変化をもたらす機序は不明であるが、細胞骨格の酸化的ストレスが鉄によってもたらされる可能性がある。PLA2G6 遺伝子は細胞膜維持やアポトーシスについて極めて重要な酵素をコードしているが、鉄枕着との関連は不明である。

#### 治療

1. 有効な治療はない。
2. ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジルで軽快できる。
3. てんかん発作については抗痙攣薬により治療を行う。

### Neuroferritinopathy : NBIA 3

遺伝様式 常染色体優性

遺伝子座 19q13.3-q13.4

原因遺伝子 *FTL* gene の第 4 exon の 460insA 変異、まれに 458dupA、

遺伝子産物 *FTL* : ferritin light chain

MIM ID #606159

発症年齢 平均 39 歳 (13-63 歳)

頻度 世界で 100 例以下

#### 臨床症状

成人発症の舞踏運動もしくはジストニアを 1-2 肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が 50%、局所性ジストニア 43%、パーキンソニズム 7.5% で急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。口下顎ジストニアや発生困難はみられる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方が見られるようになる。5~10 年で他肢に広がり、発症後 20 年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たない事が多い。

458dupA は進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調が見られる (460insA との差異)。日本人家系(c.469\_484dup16nt)も報告され 10 歳代に手指の振戦が見られ、低緊張性で、発生困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、neuroferritinopathy でみられる典型的な錐体外路症状を示さない。

フランス系カナダ人家系は 498-499insTC 変異で、20 歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪

により 40 歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA 遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。646insC 変異もフランス系カナダ人／オランダ人家系で見られ、60 歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎-頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。474G>A 変異がスペイン-ポルトガル家系で見られ、10 代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムもみられる。

#### 検査所見

血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は 1 / 4 に留まる。

MRI で発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質が T2 強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468\_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2\*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

#### 遺伝子変異と病態生理

フェリチンは分子量 21k のフェリチン重鎖 FTH1 ferritin heavy chain 1 と分子量 19k のフェリチン軽鎖 FTL ferritin light chain からなり、合計 24 個集まって中空の殻状構造になり内部に最大 4500 個の鉄原子を取り込む。フェリチン重鎖は Fe<sup>2+</sup>を Fe<sup>3+</sup>に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にあり Fe<sup>2+</sup>鉄イオンの解毒作用と貯蔵機能を有している。同時にフェリチンは軸索にも存在し、シナプスまでの鉄の輸送に関連している。

ミトコンドリアはヘムの生合成に鉄を必要とし、鉄／硫酸クラスターは多くの不可欠な酵素中に存在している。鉄はミトコンドリア内で mitoferrin となりミトコンドリアの内膜に存在する。Frataxin はミトコンドリア鉄シャペロンで、鉄／硫酸クラスタータンパク生合成における品質管理を行っている。

Neuroferritinopathy における遺伝子変異部位はいずれも FTL C 末端側にあり、フェリチン 12 面体の形態を変化させ、鉄輸送能に影響を及ぼす。鉄輸送障害により、神経系のレドックス鉄が神経系に沈着する。

現時点で exon4 に 6、exon3 に 1 つ遺伝子変異が報告されている。

頻度の高い変異：

DNA スクレオチド変異 (同義)	タンパク質アミノ酸変異
c.474G>A	p.Ala96Thr
c.442dupC (c.646_647insC)	p.His148ProfsX33
c.497_498dupTC (498insTC)	p.Phe167SerfsX26
c.460dupA (c.460_461insA)	p.Arg154LysfsX27

神経病理学的には大脳皮質、視床、黒質、尾状核、被殻、淡蒼球、Purkinje 細胞の脱落とグリオーシスを認める。組織学的には核内および細胞質内の封入体を神経細胞、グリア血管内皮細胞に認め、これらは Perl 染色、および抗フェリチン抗体で陽性である。フェリチン陽性封入体は被殻で最も濃度が高い。細胞外のヒアリン様構造物もフェリチンや鉄が陽性とされる。

Neuroferritinopathy では鉄の沈着が酸化ストレスを生じ、heme-oxygenase-1 (酸化ストレスで誘導される)を発現し、脂質酸化物(4-hydroxy-nonenal)の集積をもたらす。組織学的に被殻ではcaspase-3 と p53 の発現増強がみられ、アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇も見られるため、ミトコンドリアでの酸化ストレスによる鉄沈着、次いでミトコンドリア障害、これによりアポトーシスが生じると考えられる。

#### 治療

1. 有効な治療はない。
2. 鉄キレート剤は無効
3. ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌム注射は有用。
4. 舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。
5. 脳深部刺激 DBS は 1 例報告があり無効
6. パーキンソニズムに対して L-DOPA は無効

#### 鑑別診断

1. Huntington disease、 SCA17
2. DYT1 dystonia
3. Chorea-acanthocytosis、 McLeod syndrome
4. SCA2、 3
5. 若年性パーキンソニズム

#### **Aceruloplasminemia (Hereditary ceruloplasmin deficiency) : NBIA 4**

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 3q23-q24

原因遺伝子 CP

遺伝子産物 セルロプラスミン ceruloplasmin

変異はホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体

MIM ID #604290)

発症年齢成人発症 平均 51 歳 (16-72 歳)

頻度 5000 人、1/2,000,000 人 (日本)

#### 臨床症状

Aceruloplasminemia は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3 主徴として糖尿病 (神経所見に 10 年以上先行することがある)、網膜症、神経症状が挙げられる。神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳失調が多くの症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50 歳以上で見られる。網膜変性症は宮島らによれば 93%の症例で見られるが、視力は保たれる。

ヘテロ接合体の報告例は5症例あり、糖尿病はない。神経所見は様々で小脳失調、姿勢時振戦、舞踏運動-アテトーシスの報告がある。創始者とも思われる家族には神経症状ありとの報告はない。

#### 検査所見

ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度が上昇（正常の12倍程度）をみる。血清セルロプラスミン、フェロキシダーゼ活性は無く、小球性貧血を認める。

血清銅（10  $\mu$  g/dl 以下）、鉄濃度（45  $\mu$  g/dl 以下）は低下する。フェリチン濃度（850ng/ml）は増加。肝臓の鉄濃度は増大する。

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約1/2である。

MRI では T2 強調画像で大脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体のMRIでは小脳萎縮のみが報告されている。鉄濃度の増大は内臓でもみられ、肝臓で著しい。

#### 遺伝子変異と病態生理

Aceruloplasminemia ではセルロプラスミン遺伝子の変異が見られる。40程度の変異が知られているが、いわゆる hot spot はない。

セルロプラスミンは血漿銅の95%の担体であり、フェロキシダーゼとしての作用があり、組織から鉄を移動する。さらに free radical scavenger としても作用する。セルロプラスミン遺伝子異常が生じると組織からの鉄移動がうまくいかなくなり、その結果組織内に鉄が蓄積し、組織内で酸化的ストレスが増大する。脳内での酸化的ストレスが増大していることは4-水酸化ノネナールやマロン酸-2-アルデヒド濃度が上昇していることで証明された。ミトコンドリアの complex I と IV 機能に関する検討から、ミトコンドリア機能障害も明らかとされている。

組織学的には脳内鉄量が正常の2-5倍となり、尾状核、被殻で著しい。鉄は神経細胞よりもアストロサイトで著明に蓄積する。肝臓には鉄枕着は見られるが、肝硬変像はない。膵臓  $\beta$  細胞に鉄枕着を認め、糖尿病の原因と推定される。

#### 鑑別診断

1. NBIA の他疾患
2. Wilson 病
3. Menkes 病
4. HFA associated hereditary hemochromatosis

#### 治療

1. 大規模な鉄キレート薬や鉄欠乏治療はないが、症例報告では有用とされた。改善は神経系-不随意運動や失調症状に有効とされた。

## Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) :dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparasis with or without dystonia, spastic paraplegia 35

遺伝様式 常染色体性劣性

遺伝子座 16q21-q23.1

原因遺伝子 *FA2H*

遺伝子産物 FAHN

MIM ID #612319

発症年齢： 3-11 歳

頻度 1/1,000,000 以下

### 臨床症状

3-11 歳で発症する錐体路障害、失調/ジストニア、眼症状（視神経萎縮、眼球運動障害）を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかんを生じる。NBIA に属する疾患の一つで、7 家系の報告がある。対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。講語障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視力低下、視野狭窄、色覚障害を認め、眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。

### 検査所見

MRI で淡蒼球の鉄枕着を認める。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄の萎縮を認める。脳梁も萎縮する。

骨髄で granular histiocyte を認める

### 図 FAHN (A) と PKAN (B)

大脳萎縮は FAHN に強い。

### 治療

1. ジストニア/痙縮に対してバクロフェン、抗コリン薬、チザニジン、ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌム毒が使用される。DBS、淡蒼球破壊術、視床破壊術なども施行されている。
2. 二次的な合併症の予防

<重症度分類>

Barthel Index85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子から ベッドへの 移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 121 神経フェリチン症

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異に関連する多彩な神経症候を数十年にわたり認める疾患である。頭部 MRI では基底核病変を反映して T2延長と短縮が混在する所見を呈するとされ、病理学的には変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が、神経細胞体および核内、グリア細胞核内に蓄積する。

#### 2. 原因

フェリチン軽鎖遺伝子変異により発症する遺伝性疾患とされている。脳内神経細胞、グリア細胞に変異したフェリチンだけでなく、変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が蓄積する。

フェリチン蓄積に伴う神経細胞死やあるいは神経症候との関わり、なぜ極めて長期間にわたり緩徐に進行するのかなど、不明な点が多い。

#### 3. 症状

振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害などが、極めて長期間にわたり様々な程度で出現することが特徴

#### 4. 治療法

現在のところ、特異的な治療法がない。

#### 5. 予後

緩徐進行性であり、長期的には日常生活動作が高度に障害される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満。

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子変異による)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

Barthel index 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経フェリチン症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究部長 高尾昌樹

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部 MRI で両側大脳基底核の変性所見(特に嚢胞性変化)が特徴的である。

### 臨床症候

1. ジストニアおよび不随意運動(コレア、振戦、アテトーゼ)などの錐体外路症候を主体とする。
2. 小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状や、時に自律神経症候を認めることがある。
3. 10歳代から60歳代で発症する。(10歳未満で発症の報告はない。)
4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し、様々な程度で出現する。
5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴が明らかでない場合がある。  
(参考)血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

### 画像診断

1. 頭部 MRI の T2 強調画像や T2\*強調画像において鉄沈着を反映する低信号が淡蒼球、被殻、視床、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質などに広範に認められる。
2. 両側大脳基底核に認められる脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成(嚢胞性変化)は、本症にかなり特徴的である。
3. T2 強調画像や T2\*強調画像において、淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆる eye-of-the-tiger 徴候を認めることもあるが、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ、また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
4. 鉄沈着による低信号は、T2 強調画像よりも T2\*強調画像、磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く、本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

### 病理診断

基底核において神経細胞、グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に、大脳や小脳の皮質、白質にも同様の所見を認める。

### 遺伝子診断

フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。

<重症度分類>

Barthel index 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 122 脳表ヘモジデリン沈着症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脳表ヘモジデリン沈着症は、鉄(ヘモジデリン)が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。小脳、脳幹など後頭蓋窩や脊髄を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ(古典型)と、限局性(例;一側の前頭葉など)に生じるタイプ(限局型)の2種類があり、通常は前者をさす。古典型の臨床症候として感音性難聴、小脳失調を高度に認める。一部には、脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合が多い。

#### 2. 原因

脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合が多い。鉄沈着、ヘモジデリン沈着、フェリチン沈着と神経変性へ繋がる機序の解明が必要で、タウやシヌクレインの異常凝集を惹起する可能性もある。

#### 3. 症状

古典型臨床症候(古典型)

1. 感音性難聴、2. 小脳失調、3. 脊髄症(歩行障害、排尿障害、しびれなど様々)

4. 認知機能障害

注:1か2が初発症状(あるいは1か2で気付かれる)であることが圧倒的に多い。

MRIを満たすが神経症候がない場合あるいは1から4以外の症候だけの場合は非典型例として別に記載する。限局型に特徴的な症候は明らかでない。

#### 4. 治療法

現在のところ、特異的な治療法がないが、上記の原因と考えられる疾患が存在するときは、それに対する治療を考慮する。ただし、神経症候が改善するかどうか不明。キレート剤、ステロイド剤の効果があるとする報告もあるが確立されていない。難聴に対して人工内耳埋め込み術の可能性も検討される。

#### 5. 予後

緩徐進行性で、日常生活動作の障害は著しく障害される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(持続性出血と神経変性)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(緩徐進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「脳表ヘモンデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究部長 高尾昌樹

## <診断基準>

古典型を対象とする。(非典型例及び限局型は対象外とする。)

古典型の診断には臨床症候の1から4のいずれかを認め、画像診断の1を満たすことが必須条件である。

### 臨床症候(古典型)

1. 感音性難聴
2. 小脳失調
3. 脊髄症(歩行障害、排尿障害、しびれなど様々)
4. 認知機能障害

注:1か2が初発症状(あるいは1か2で気付かれる)であることが圧倒的に多い。画像診断の1を満たすが神経症候がない場合あるいは1から4以外の症候だけの場合は非典型例とする。

限局型に特徴的な症候は明らかでない。

### 画像診断

現在臨床的に診断を行うためには、MRIによる診断に依拠する以外なくMRIで発見されることも多い。

1. MRIのT2強調画像、T2\*強調画像において脳や脊髄の表面を縁取る明瞭な低信号をびまん性、対称性に認める。特に小脳、脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する。脳神経や脊髄にも認められ、脳、脊髄には限局性萎縮を伴うことが多い。
2. 原因疾患として脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、脳及び脊髄腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患、硬膜異常症などの合併が報告されていることから、それらを検索する撮像方法を適宜考慮する。
3. ただし、2にあげた疾患を原因とする限局性のヘモジデリン沈着症(例えば一側前頭葉のみなど)がみられることがあるが、1でいうところの対称性、びまん性のヘモジデリン沈着症とは区別する。

注: MRIの撮像方法

1. ヘモジデリン沈着症を描出するため頭部、脊髄のT2強調画像、T2\*強調画像あるいは可能であればSWIが必要。
2. 随伴病変(原因疾患)の検索のため、頭部の造影T1強調画像、MRA、脊髄の(脂肪抑制)T2強調画像、造影T1強調画像、MRもしくはCTミエログラフィー、脊髄血管造影:脊髄血管病変、硬膜異常の評価なども重要(脊柱管内およびその周辺に、硬膜の先天性、後天性病変を検索する。病態は様々であるが、脊髄クモ膜下腔あるいはこれに連続する硬膜外腔の異常な限局性拡張が特徴である)。

### 脳脊髄液検査

赤血球数の上昇、総蛋白上昇、鉄上昇、フェリチン上昇が報告されているので検討を要する。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 123 禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症(CARASIL)は、青年期から若年成人期に、進行性の  
大脳白質病変、多発性ラクナ梗塞、禿頭、変形性脊椎症を発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。  
これまでに本邦で7家系8例、本邦以外で5例5家系の遺伝子診断確定例が報告されている。

#### 2. 原因

HTRA1 遺伝子の異常によっておこる。遺伝子異常によって産生されるHTRA1 蛋白はプロテアーゼ活性を  
喪失する。しかし、プロテアーゼ活性の喪失がなぜ CARASIL でみられる病変を引き起こすかはわかってい  
ない。HTRA1 蛋白は血管恒常性、毛周期、骨代謝に重要な役割を持つTGF-beta superfamily signalを調節  
している。そのため、TGF-beta superfamily signal の調整障害が CARASIL の病態に関与している可能性が  
想定されている。

#### 3. 症状

遺伝子診断によって確定された13例の解析では、禿頭は平均16.7歳(0-27歳)、変形性脊椎症は平均  
30.4歳(21-39歳)、歩行障害は平均30.7歳(23-39歳)、初発の脳卒中は平均31.0歳(24-38歳)、認知症  
は35.1歳(24-50歳)で発症する。禿頭を伴わない症例も報告されており、禿頭の合併頻度は69.2%である。  
歩行障害と認知症は脳卒中によって悪化するが、明確な脳卒中がみられなくても緩徐進行性の経過をたど  
る。進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。

#### 4. 治療法

確立された治療法はない。

#### 5. 予後

認知症と運動障害が生涯にわたって進行し、平均40歳で車椅子を使用するようになる。症状は非可逆的  
であり、進行期には全ての日常生活動作に介助が必要になる。生命予後についてはデータが少なく不明で  
ある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（TGF-beta superfamily signal の調節障害が病態に関与している可能性がある。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（高血圧・糖尿病の管理が必要となるが、根治的治療はない。）
4. 長期の療養  
必要（進行性である。）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり）
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」

研究代表者 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患解析学分野

教授 小野寺 理

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 (CARASIL) の診断基準

1. 55 歳以下の発症 (大脳白質病変もしくは中枢神経病変に由呈する臨床症候)
2. 下記のうち、二つ以上の臨床症候ないし検査所見
  - a. 皮質下性認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の 1 つ以上
  - b. 禿頭 (アジア系人種 40 歳以下)
  - c. 変形性脊椎症もしくは急性腰痛
3. 常染色体劣性遺伝形式もしくは孤発例
4. MRI/CT で、広汎な大脳白質病変 (側頭極を含むことがある。)
5. 白質ジストロフィーを除外できる (副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー等)

### <診断のカテゴリー>

Definite: 3、4を満たし、HTRA1 遺伝子変異を認める。

Probable: 5項目を全て満たすが、HTRA1 遺伝子の変異検索が行われていない。

Possible: 3、4を満たし、1もしくは2-b、2-c のいずれかを伴うもの。

### 除外項目

優性遺伝形式

10 歳未満での神経症状の発症

### <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 124 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症

### ○ 概要

#### 1. 概要

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy) は、常染色体優性遺伝形式を示し、若年期から前兆を伴う片頭痛が先行、CT・MRI で同定される大脳白質病変が徐々に進行、中年期から脳卒中危険因子がなくても皮質下白質にラクナ梗塞を繰り返して発症し、うつ症状、脳血管性認知症に至る。*NOTCH3* 遺伝子変異を認め、病理学的に脳小血管の平滑筋の変性と、電顕でオスミウムに濃染する顆粒 (GOM) の蓄積を特徴とし、遺伝子診断または病理診断で確定診断する。

#### 2. 原因

*Notch3* 遺伝子に、主としてシステイン残基に関連する 180 種類近くの点変異、欠失を認める。

#### 3. 症状

初発症状は前兆を伴う片頭痛発作で 20 から 30 歳頃に発症することが多い。脳卒中発作は純粋運動型、運動失調片麻痺型、純粋感覚型または感覚運動型の典型的なラクナ症候群の頻度が高く、一過性脳虚血発作の場合もある。反復する脳卒中発作により、錐体路徴候、仮性球麻痺、歩行障害、尿失禁など血管性パーキンソン症候群を示す。それと共に鬱状態や、無気力などの精神症状が進行し、階段状に皮質下性認知症が悪化する。10%では認知症は単独で進行すること、双極性気分障害と診断されることもある。局所性または全身性痙攣発作、末梢神経障害、難聴、めまい発作を生じることもある。

#### 4. 治療法

従来脳卒中中の再発予防として用いられる抗血小板剤の効果はなく、抗認知症効果を認める薬剤もないため、治療法が確立していない

#### 5. 予後

脳梗塞を繰り返すと 60 歳前後で寝たきりとなり、男性は 65 歳前後、女性 70 歳前後で死亡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(繰り返し発症する脳梗塞の発症機序は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(通常の脳梗塞に対する治療では再発予防は難しく、根本的な治療法は未確立である。)
4. 長期の療養  
必要(麻痺症状および認知症のため。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS) 、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが  
3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」  
研究分担者 京都府立医科大学 教授 水野敏樹

<皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

- 1 55歳以下の発症（大脳白質病変もしくは2の臨床症状）
- 2 下記のうち、二つ以上の臨床症状
  - a. 皮質下性認知症、錐体路徴候もしくは偽性球麻痺
  - b. 神経症状を伴う脳卒中様発作
  - c. うつ症状
  - d. 片頭痛
- 3 常染色体優性遺伝形式
- 4 MRI/CT で、側頭極を含む大脳白質病変
- 5 白質ジストロフィーを除外できる（ALD、MLD 等）

Definite

3、4を満たし、*NOTCH3* 遺伝子の変異、または皮膚等の組織における電子顕微鏡所見で GOM（オスミウムに濃染する顆粒）を認める。

注：

- 1) *NOTCH3* 遺伝子の変異は EGF 様リピートの Cysteine のアミノ酸置換を伴う変異。その他の変異に関しては、原因とするためには、家系内での解析をふまえて判断する。
- 2) 凍結切片を用いた、抗 Notch3 抗体による免疫染色法では、血管壁内に陽性の凝集体を認める。本方法は、熟練した施設では有用な方法であり、今後 GOM に代わる可能性もある。

Probable

上記の5項目をすべて満たすが、*NOTCH3* 遺伝子の変異の解析、または電子顕微鏡で GOM の検索が行われていない。

Possible

4を満たし（側頭極病変の有無は問わない）、1もしくは2の臨床症状の最低1つを満たし、3が否定できないもの。（両親の病歴が不明等）

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 125 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS : hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid）は大脳白質を病変の主座とする神経変性疾患である。常染色体優性遺伝形式をとるが、孤発例が数多く存在する。1984年にスウェーデン家系で最初に報告されたが、世界各地に発症を認める。HDLSは、脳生検もしくは剖検による神経病理学的検査により従来診断されていたが、2012年にHDLSの原因遺伝子が同定されて以降は、遺伝子検査により確定診断が可能になっている。

#### 2. 原因

HDLSの原因遺伝子として colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R)が同定されている。HDLS患者に同定された既報の遺伝子変異は、すべてチロシンキナーゼ領域に位置している。変異の種類はミスセンス変異、スプライスサイト変異、微小欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異がある。ナンセンス変異、フレームシフト変異例では片側のアレルのCSF-1Rが発現しないことから、HDLSの原因のひとつはCSF-1Rのハプロ不全と考えられる。CSF-1Rは中枢神経ではミクログリアに強く発現しており、HDLSの病態にミクログリアの機能不全が関与していることが想定されている。しかしながら、CSF-1R変異がミクログリアの機能異常を介してHDLSを引き起こす詳細な機序は不明である。

#### 3. 症状

発症年齢は平均45歳（18～78歳に分布）であり、40歳～50歳台の発症が多い。発症前の社会生活は正常であることが多い。初発症状は認知機能障害が最も多いが、うつ、性格変化や歩行障害、失語と思われる言語障害で発症する例もある。主症状である認知機能障害は、前頭葉機能を反映した意思発動性の低下、注意障害、無関心、遂行機能障害などの性格変化や行動異常を特徴とする。動作緩慢や姿勢反射障害を主体とするパーキンソン症状、錐体路徴候などの運動徴候も頻度が高い。けいれん発作も約半数の症例で認める。

#### 4. 治療法

発症の機序や病態が不明であり、根本的な治療法はない。症状に応じた対症療法が行われる。

#### 5. 予後

進行性の経過であり、発症後の進行は速い。通常5年以内に臥床状態となる。発症から死亡までの年数は平均6年（2～29年に分布）、死亡時年齢は平均52歳（36から84歳に分布）である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発症の機構  
不明(CSF-1R 遺伝子変異による機序が想定される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(進行性であり、通常5年以内に臥床状態となる。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」  
研究代表者 新潟大学 脳研究所 教授 小野寺理

## 〈診断基準〉

Definite、Probable 基準を満たす患者を対象とする。

## 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)の診断基準

### 主要項目

1. 60 歳以下の発症(大脳白質病変もしくは 2.の臨床症状)<sup>注1</sup>
2. 下記のうち二つ以上の臨床症状<sup>注2</sup>
  - a. 進行性認知機能障害、または性格変化・行動異常
  - b. 錐体路徴候
  - c. パーキンソン症状
  - d. けいれん発作
3. 常染色体優性遺伝形式もしくは孤発例<sup>注3</sup>
4. 頭部 CT/MRI で下記の所見を認める<sup>注4</sup>
  - a. 両側性の大脳白質病変
  - b. 脳梁の菲薄化
5. 血管性認知症、多発性硬化症、白質ジストロフィー(ALD、MLD 等)など他疾患を除外できる

### 支持項目

1. 臨床徴候や Frontal Assessment Battery (FAB) 検査等で前頭葉機能障害を示唆する所見を認める。
2. 進行が早く、発症後5年以内に臥床状態となることが多い。
3. 頭部 CT で大脳白質に点状の石灰化病変を認める。<sup>注4</sup>

### 除外項目

1. 10 歳未満の発症
2. 高度な末梢神経障害の合併
3. 2回以上の stroke-like episodes(脳血管障害様エピソード)。ただし、けいれん発作は除く。

### 判定

**【definite】**主要項目 2、3、4a を満たし、CSF-1R 遺伝子の変異または HDLS に特徴的な神経病理学的所見を認める。<sup>注5</sup>

**【probable】**主要項目5項目全てを満たすが、CSF-1R 遺伝子変異の検索及び神経病理学的検索が行われていない。

**【possible】**主要項目 2-a、3 および 4a を満たすが、CSF-1R 遺伝子変異の検索及び神経病理学的検索が行われていない。

## 補足事項

### 注1. 発症年齢に関連して

30 歳代から 50 歳代の発症が多い。ただし、遺伝子変異が確認された例では 18～78 歳と幅が広い。発症前は通常の社会生活が可能であることが多い。

### 注2. 臨床症状に関連して

a(進行性認知症、または病初期における性格変化・行動異常)は中核症状であり、ほぼ必発である。認知症は皮質性が目立つ場合も少なくない。前頭葉機能障害を反映して、意思発動性低下、注意障害、無関心・無頓着、遂行機能障害などの性格変化や行動異常が前景に立つ。パーキンソン症状は発語・思考・動作の緩慢さが目立つ。

### 注3. 家族歴に関連して

de novo 変異による孤発例が存在する。また、家系内でも症状が多彩で家族歴を見落とす可能性がある。

### 注4. 頭部画像に関連して

(a)白質病変は初期には散在性のことがあるが、やがて融合性、びまん性となる。前頭葉・頭頂葉優位で、かつ脳室周囲の深部白質に目立つ。(b)MRI では、病初期から脳梁の菲薄化と信号異常を認めることが多く、検出には矢状断像を推奨する。内包などの投射線維に信号異常を認めることがある。MRI 拡散強調画像で白質病変の一部に、持続する高信号病変を呈する例が存在する。ガドリニウム増強効果は通常認めない。脳小血管病で認められる側頭極病変や穿通枝領域の多発性ラクナ梗塞、多発性の微小出血は認めない。石灰化病変は、側脳室前角近傍や頭頂葉皮質下白質に両側性に認めることが多い。微小なものも少なくないため、検出には thin-slice CT を推奨する。

### 注5. 神経病理所見に関連して

広範な白質変性(髄鞘・軸索の崩壊)、軸索腫大(スフェロイド)、マクロファージの浸潤を特徴とする。

<重症度分類>

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 126 ペリー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ペリー(Perry)症候群は非常に希な常染色体優性遺伝性の神経変性疾患である。本疾患は 1975 年に Perry らにより家族性のうつ症状およびパーキンソニズムを伴う常染色体優性遺伝性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては平均 48 歳発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制、引きこもりといった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気がある。治療法としてはパーキンソニズムに対して L-ドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

#### 2. 原因

原因遺伝子として、2009 年に Farrer らによって dynactin タンパクをコードする DCTN1 の exon 2 に変異があることが突き止められており、この遺伝子異常により本疾患が発症する事が明らかになっている。しかし、何故 dynactin の異常で本疾患が発症するかは不明な点が多い。

#### 3. 症状

Perry 症候群は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からは6家系と比較的多い。また、そのうち5家系は九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系も概ね 40 代から 50 代前半にパーキンソニズムもしくはうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対しては L-ドパ製剤が有効であることも多く、L-ドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。抗精神病薬に対する副作用も強く、孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

#### 4. 治療法

運動症状については症例によって初期は L-ドパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

#### 5. 予後

予後は2年から 14 年と症例によってばらつきはあるが、概ね3年から5年で肺炎などの合併症により死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じる事がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(DNTC1 遺伝子異常によるが、この遺伝子異常がどのように発症機序に関わるかは不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
  - ① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。
  - ② modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

研究代表者 順天堂大学神経学講座 教授 服部 信孝

## <診断基準>

### ペリー(Perry)症候群の診断基準

確実例を対象とする。

#### A 症状

##### 主要症状

1. 進行性のパーキンソニズム(左右対称性の事が多く、動作緩慢及び固縮に対してL-ドパに反応。初発症状は精神症状かパーキンソニズムでしばしば体重減少を伴う。L-ドパの反応性は一時的が多い。無反応もあり。)
2. アパシーやうつ病などの精神症状(自殺で死亡例もあり、パーキンソン病と比較するとうつは重症)
3. 中枢性呼吸障害あるいは低換気障害(比較的進行期に出現することが多く、無呼吸に至り、この低換気が死に至らせしめる。睡眠時無呼吸の原因になる。)
4. 体重減少(3年で10-20kgの減量、1例を除き3年で20kgの体重減少を認める。あるいは早いケースでは2ヶ月で10kgの体重減少を認める。)

##### 支持症状

1. パーキンソン症候群、うつ病などの精神症状、あるいは原因不明の突然死の家族歴がある。
2. 急速な症状の進行を認める。(月から年単位の進行性)
3. 発症が50歳以前(発症年齢に関しては発症年齢平均46±6.6歳。)
4. 夜間呼吸障害に伴う睡眠障害(夜間に限った呼吸障害でそのため睡眠障害を来す。)
5. 日中の過睡眠(過度な日中の過睡眠。Epworth Sleepiness Scale (ESS)でscoreが10ポイント以上)
6. 自殺念慮、自殺企図
7. 自律神経障害(起立性低血圧)

#### B 検査項目(遺伝子変異及び病理所見)

1. *DCTN1* 遺伝子の変異陽性
2. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死、TDP-43陽性の細胞質封入体(黒質、線条体、青斑核、縫線などの広範囲な神経細胞の脱落。抗ユビキチン抗体および抗TDP-43抗体で染色される神経細胞質内に凝集体が認められ、時に神経細胞核にも抗TDP-43抗体で染色される凝集体が認められる)

#### C 検査所見

1. 頭部MRI/CTは正常。
2. ポリソムノグラフィーで中枢性低換気の証明および睡眠stage 3/4、REM睡眠の減少
3. MIBG心筋シンチグラフィーでMIBGの心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィーで前頭側頭葉の血流低下

#### D 診断

**確実:** 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴い遺伝子変異を認めるか、神経病理で特異的な所見を認めること。

**ほぼ確実:** 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴うこと。

**可能性がある:** 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち1項目を伴い、支持症状か検査項目のうち3項目以上伴うこと。

### <重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。
- ② modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

#### ① Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1 度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微またはなし。
- 2 度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3 度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4 度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
- 5 度 立つことも不可能で、介助なしにはベッドまたは車椅子につききりの生活を強いられる。

② modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考すべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 127 前頭側頭葉変性症

### ○ 概要

#### 1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来すため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

#### 2. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログラニューリン遺伝子などに変異が見つまっている。

#### 3. 症状

##### 行動障害

- ・常同行動：毎日決まったコースを散歩する常同的周遊(周回)や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的な生活が認められる。
- ・脱抑制・反社会的行動：礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動(我が道を行く行動)や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。
- ・注意の転導性の亢進：一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。
- ・被影響性の亢進：外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。
- ・食行動変化：過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。
- ・自発性の低下：自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。
- ・共感や感情移入が困難となる。

##### 言語障害、意味記憶障害

- ・意味記憶障害：相貌や物品などの同定障害がみられる。
- ・意味性失語：言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。
- ・発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、(行動異常型)前頭側頭型認知症においても認められることがある。

##### その他

- ・筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。
- ・認知機能障害、運動障害なども認めることがある。
- ・進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

#### 4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

## 5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

## 6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約6～9年、意味性失語型では約12年と報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約12,000人

#### 2. 発病の機構

不明(タウ、TDP-43、プロテグリンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は存在するが、根治療法は未確立。)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて“3”以上を対象とする

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学医学部脳神経内科教授 中島健二)

## 《 前頭側頭葉変性症の診断基準 》

(行動異常型)前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

### 1. (行動異常型)前頭側頭型認知症

(1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の A-F の症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動<sup>a)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 社会的に不適切な行動
- 2) 礼儀やマナーの欠如
- 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心または無気力<sup>b)</sup>

C. 共感や感情移入の欠如<sup>c)</sup>: 以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
- 2) 社会的な興味や他者との交流、または人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性<sup>d)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 単純動作の反復
- 2) 強迫的または儀式的な行動
- 3) 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化<sup>e)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 食事嗜好の変化
- 2) 過食、飲酒、喫煙行動の増加
- 3) 口唇的探求または異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70歳以上で発症する例は稀である<sup>注1)</sup>。

(4) 画像検査所見:

前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる<sup>注2)</sup>。

(5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症

- 6) 統合失調症、うつ病などの精神疾患
- 7) 発達障害

(6) 臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。  
なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

#### <参考>

注3) 行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例は稀であることに留意する。

注4) 神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

- a) 例: 万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあつけらかんとしている。  
例: 葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。  
なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。
- b) 発症初期には、A、D、E などの他の行動障害と併存している。
- c) 例: 風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。
- d) 例: 同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど
- e) 例: アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

## 2. 意味性認知症

(1) 必須項目<sup>a)</sup>: 次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

- A. 物品呼称の障害
- B. 単語理解の障害

(2) 以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

- A. 対象物に対する知識の障害<sup>b)</sup>(特に低頻度/低親密性のもので顕著)
- B. 表層性失読・失書<sup>c)</sup>
- C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。
- D. 発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である<sup>注1)</sup>。

(4) 画像検査:前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる<sup>注2)</sup>。

(5) 除外診断:以下の疾患を鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症
- 6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2) 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。

なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

#### <参考>

注3) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注4) (行動異常型)前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a)例:これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b)例:富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c)例:団子→“だんし”、三日月→“さんかづき”

別表 各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像(CT/MRI)	機能画像(SPECT/PET)	その他
(行動異常型) 前頭側頭型認 知症	両側性の前頭葉、側頭葉前部の境界 明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病 変を伴うこともある。(脳血管障害が 原因と考えられるものは除く。)	両側性の前頭葉、側頭葉 前部の血流(代謝)低下	
意味性認知症	非対称性の側頭葉前部の萎縮	片側優位の両側側頭葉前 部の血流(代謝)低下	
アルツハイマ ー病	嗅内野・海馬の萎縮 側頭頭頂葉外側部の萎縮	後部帯状回、楔前部、側 頭頭頂葉外側の血流(代 謝)低下	
レヴィ小体型 認知症	特異的な所見なし	後頭葉の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポ ーターの取り込み低下 MIBG 心筋シンチの取り 込み低下
血管性認知症	○主幹動脈領域梗塞 ・前大脳動脈領域 ・後大脳動脈領域 (傍正中視床、側頭葉内側下面梗塞 を含む) ・連合野病変 (頭頂側頭葉、角回を含む側頭葉－ 後頭葉連合野梗塞) ・境界域梗塞(前頭葉前部、頭頂葉) ○小血管病変 ・基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗 塞 ・脳室周囲の広範な白質病変 ・両側性視床梗塞	梗塞部の血流(代謝)低下 前頭葉の血流(代謝)低下	
進行性核上性 麻痺	中脳被蓋の萎縮	中脳、前帯状回、前頭弁 蓋部の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポ ーターの取り込み低下
大脳皮質基底 核変性症	中心前回、前頭葉または頭頂葉の非 対称性萎縮、大脳白質病変、 中脳被蓋の萎縮	中心前回、前頭葉または 頭頂葉の非対称性血流 (代謝)低下と同側の視 床・線条体の非対称性血 流(代謝)低下	

### <重症度分類>

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

#### (行動異常型)前頭側頭型認知症

- 0: 社会的に適切な行動を行える。
- 1: 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。
- 2: 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。
- 3: 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。
- 4: 対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

#### 意味性認知症

- 0: 正常発語、正常理解
- 1: 最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。
- 2: しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。
- 3: コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。
- 4: 高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
- 2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

### ○ 概要

#### 1. 概要

眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。症状は4週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則であるが、約半数の症例で四肢筋力低下をきたし、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。すべての年齢層で発症がみられるが、30歳代を中心として若年者の発症が多いことが特徴である。

#### 2. 原因

様々な感染症を契機に誘導される自己免疫による機序が推測されている。約8割の症例で先行感染症状（上気道炎症状や胃腸炎症状）がみられ、約7割の症例では血中に自己抗体（IgG型GQ1b抗体）が検出される。

#### 3. 症状

眼球運動障害と運動失調に加え、意識障害などの中枢神経障害症状がみられる。約半数の症例では経過中に四肢筋力低下をきたし、約6割の症例では口咽頭筋麻痺が、約3割の症例で不整脈などの自律神経症状がみられる。約2割の症例で人工呼吸器管理を要し、約6割の症例では介助下での歩行が不可能となるなど、重篤な経過をとることが多い。

#### 4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、経験的に免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）や血液浄化療法、副腎皮質ホルモン投与が行われることが多い。意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経症状など重篤な経過をとることが多いことから、人工呼吸器装着や循環動態管理、各種感染症治療などの全身管理が必要である。

#### 5. 予後

急性期に積極的な免疫治療を実施されても、約1割の症例で発症1年後の時点で自力歩行ができないことが明らかにされている。転帰について詳細に検討された報告はないが、このようなデータから、長期にわたって運動障害やしびれ感、易疲労性など日常生活に支障をきたしている症例がかなり存在しているものと想定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

発症者は約 100 人/年

2. 発病の機構

不明(先行感染が刺激となった自己免疫。液性免疫では糖脂質抗体の関与が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(経験的に免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換療法、ステロイド投与などが行われているものの、その有効性は確立していない。)

4. 長期の療養

必要(根治療法がない。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」班

研究代表者 金沢医科大学 教授 松井 真

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準

(1) 以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三カ月以内に軽快傾向を示す。

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい。)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3) (1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない。(複数の項目でも可)

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である。
- ・軽快傾向を確認できない。
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合。(片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合。

(4) 以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる。

Wernicke 脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経ベーチェット病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

## <診断のカテゴリー>

Definite: (1) (2) (4)をいずれも満たす場合

Probable: (1) (4)の双方を満たす場合、あるいは(2) (3) (4)のいずれも満たす場合

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
3_ 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 129 痙攣重積型(二相性)急性脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

小児に多く、突発性発疹やインフルエンザなどの感染症を契機に急激に発症し、典型例では二相性の痙攣とそれに続く意識障害を呈する。意識障害からの回復後に、大脳皮質の機能低下とてんかんがしばしば出現する。罹病率は1年に100～200人である。

#### 2. 原因

病態の詳細は不明であるが、感染症を契機として生ずる有熱時痙攣や痙攣重積状態が中心的役割を果たす。特定の遺伝子多型や遺伝子変異、薬物(テオフィリン)が危険因子として指摘されている。

#### 3. 症状

感染症の有熱期に痙攣や痙攣重積状態で発症し、痙攣後に意識障害をきたす。典型的にはいったん意識が回復するが、数日後にふたたび部分発作が群発し、意識も悪化する。意識の回復後に知能障害、運動障害など大脳皮質の機能低下が顕在化し、てんかん発作もしばしば出現する。

#### 4. 治療法

急性期には支持療法が重要である。脳低体温療法なども試みられるが、有効性のエビデンスは乏しい。回復期以降はてんかんの発作抑制と知的障害・運動障害に対するリハビリテーションを行う。

#### 5. 予後

患者の66%に神経学的後遺症(知能障害、運動障害)が残る。てんかんもしばしば生じ、重症かつ難治性である。急性期の致死率は1%と低い。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2000～7800 人（罹病率:1年あたり 100～200 人）
2. 発病の機構  
不明（感染症、遺伝子多型・変異など複数の要因が関与する複雑疾患である。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（脳低体温療法などが試みられるが、エビデンスは乏しい。）
4. 長期の療養  
必要（患者の過半数は、生涯にわたる本症独特の神経学的後遺症を残す。）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり。）
6. 重症度分類  
Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC)を用いて3点以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「重症・難治性急性脳症研究班」

研究代表者 東京大学 教授 水口 雅

### <診断基準>

①②双方を満たし、さらに③④⑤のいずれかを満たす場合を対象とする。

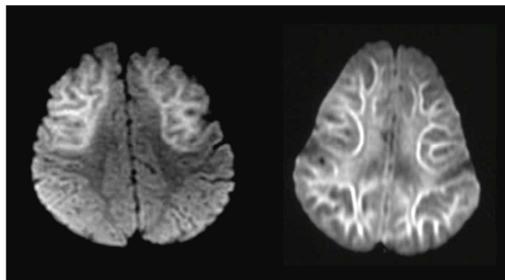
### 痙攣重積型(二相性)急性脳症の診断基準

#### [臨床像]

- ① 小児で、感染症の有熱期に発症する。頭部外傷など他の誘因にもとづくものおよび脳炎は除外する。
- ② 発熱当日または翌日に痙攣(early seizure、多くは痙攣重積)で発症。
- ③ 3-7病日に痙攣(late seizure、多くは部分発作の群発)の再発、乃至意識障害の増悪。
- ④ 3-14病日に拡散強調画像で皮質下白質(bright tree appearance)乃至皮質に拡散強調画像で高信号を認める。
- ⑤ 2週以降、前頭部、前頭・頭頂部(中心溝周囲はしばしばスペアされる)にCT、MRIで残存病変乃至萎縮を、またはSPECTで血流低下を認める。

#### [参考所見]

- (ア)原因病原体としてHHV-6、インフルエンザウイルスの頻度が高い。
- (イ)Early seizure後、意識障害はいったん改善傾向を示す例が多い。
- (ウ)1, 2病日に施行された MRI は正常な例が多い。
- (エ)軽度精神発達遅滞から重度の精神運動障害まで予後は様々。



MRI拡散強調画像

## <重症度分類>

Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC)を用いて3点以上を対象とする。

表1 Pediatric Cerebral Performance Category Scale

臨床所見	分類	スコア
年齢相応で正常 就学児では通常学級レベル	正常	1
意識清明, 年齢相応のやり取りが可能 就学児では通常学級レベルも, 年齢相応ではない学年であるかもしれない 軽度の神経学的障害	軽度障害	2
意識あり 年齢相応の自立した日常生活が十分可能な脳機能 就学児では特別支援学級レベル 学習の問題があるかもしれない	中等度障害	3
意識あり 脳機能障害のため日常生活における支援が必要	重度障害	4
脳死基準を満たさないあらゆるレベルの意識障害 見た目に覚醒していても, 環境への反応がなく意識障害がある 脳の無反応 脳機能の証拠がなく, 言語刺激に反応しない 反射, 自発的な開眼, 睡眠・覚醒リズムがある場合がある	昏睡, 植物状態	5
無呼吸または 反射消失または 平坦脳波	脳死	6

文献 7) Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992;121:68-74. を訳した.

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 130 先天性無痛無汗症

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性無痛無汗症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛無汗症に相当する。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下または消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もおり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

#### 2. 原因

遺伝性疾患であり、常染色体劣性を示す。4型は NTRK1 (Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1) の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型は NGFB (Nerve Growth Factor Beta) の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維 (A $\delta$  線維) および無髄線維 (C 線維) の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者で NGFB の遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、SCN9A (Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit) の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

#### 3. 症状

全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かずに重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷(咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる)、眼の角膜損傷(角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる)、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊(Charcot 関節)などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。自律神経系の症状として、睡眠障害や周期性嘔吐症を示す患者もいる。また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髄炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

#### 4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼やす

でに発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを着着することがある。発汗低下がある場合にはでは体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある。

## 5. 予後

生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症で死亡する患者を経験している。50歳を超える患者は極めて少ない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200～300 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与しているが詳細は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。)
4. 長期の療養  
必要(症状は一生継続し、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

### ○ 情報提供元

「先天性無痛無汗症」

研究代表者 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授 芳賀信彦

### <診断基準>

先天性無痛無汗症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち4型と5型が相当する。

#### I. 主要徴候

1. 先天性に全身の温痛覚消失または低下
2. 先天性に全身の発汗消失または低下
3. 精神発達遅滞

#### II. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱(体温調節障害)
2. 乳児期からの咬傷
3. 幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

#### III. 重要な検査所見

1. 遺伝子解析(*NTRK1* 遺伝子の変異)
2. 遺伝子解析(*NGF* 遺伝子の変異\*)
3. 遺伝子解析(*SCN9A* 遺伝子の変異)

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型と診断する。

- Iの全てとIIの1つ以上を満たす場合。
- Iの1、2とIIの1つ以上を満たす場合。
- Iの1、2とIIIの1または2を満たす場合。

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型と診断する。

- Iの1を満たすがIの2を満たさず、かつIIの2または3を満たす場合。
- Iの1を満たすがIの2を満たさず、かつIIIの2または3を満たす場合。

\* *NGF* 遺伝子変異の種類により、4型または5型となる。

### <重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)

## 131 アレキサンダー病

### ○ 概要

#### 1. 概要

病理学的にグリア線維性酸性蛋白(GFAP)、 $\alpha$ B-クリスタリン、熱ショック蛋白などから構成されるローゼンタル線維をアストロサイトに認めることを特徴とする稀な遺伝性神経変性疾患である。臨床的には臨床症状および MRI 画像所見より大脳優位型(1 型)、延髄・脊髄優位型(2 型)、中間型(3 型)に分類される。アレキサンダー病の 97%において GFAP 遺伝子のミスセンス変異あるいは数塩基欠失や挿入が認められ、近年では遺伝子検査が確定診断法として用いられている。病態については研究が進みつつあるが十分解明されておらず、治療は対症療法にとどまる。

#### 2. 原因

変異 GFAP あるいは過剰発現した GFAP からなる異常凝集体が病態に関与していると考えられている。97%の症例で GFAP 遺伝子の変異が証明されている。変異 GFAP が  $\alpha$ B クリスタリンや熱ショック蛋白 27 などのシャペロン系を抑制したり、プロテアソームの機能を低下させることでアストロサイトの機能異常をひき起こすとする研究があるが、十分な解明は行われていない。

#### 3. 症状

- ①1 型:主に乳幼児期発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部 MRI 所見として前頭部優位の広範な大脳白質異常を認めることを特徴とする。機能予後不良の重症例が多い。また、新生児期発症で水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられる症例もある。
- ②2型:学童期あるいは成人期以降の発症で、神経学的所見として筋力低下、痙性麻痺、球症状、MRI 所見として延髄・頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。1 型に比べると進行は緩徐である場合が多い。家族内発症が多く、無症候の症例も存在する。
- ③3型:1 型および 2 型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで幅広い。また、1 型の長期生存例において 2 型の特徴がのちに現れることがあるが、これも本型に含める。

#### 4. 治療法

現時点では根本治療はなく、対症療法にとどまる。1 型でみられる痙攣に対しては抗てんかん薬の投与が行われるが難治例が多い。また痙性麻痺に対しては抗痙縮薬の投与、リハビリテーションが行われる。栄養管理、感染症対策も重要。

#### 5. 予後

1 型罹患児の生存期間は数週から数年である。新生児期発症例は難治性けいれんおよび水頭症のため生存期間は数日から数か月と非常に予後不良である。その他の 1 型症例の生存期間は数年とされるが、ケアの向上により近年では 10 代後半まで生存する症例もある。機能予後は不良で、経管栄養、人工呼吸管理が必要となることが多い。2 型の進行は緩徐な症例が多いが、外傷などを契機に急激に悪化する症例

も散見される。生存期間も数年から30年以上とさまざまである。3型の機能予後・生命予後も様々であるが、一般的に1型よりも良好、2型よりも不良である。生存期間は数年から30年以上とさまざまである。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(GFAP 遺伝子異常との関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(徐々にADLが低下する。)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究」  
研究代表者 京都府立医科大学神経内科 講師 吉田誠克

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 大脳優位型(1型)アレキサンダー病

#### I. 主要徴候

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞

#### II. 頭部 MRI 所見

1. 前頭部優位の白質信号異常
2. 脳室周囲の縁取り; T2 強調画像で低信号、T1 強調画像で高信号を示す
3. 基底核と視床の異常; T2 強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
4. 脳幹の異常・萎縮; 延髄あるいは中脳にみられることが多い、腫瘍効果を伴う結節病変を呈することがある
5. 造影効果を認める; 脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など

#### III. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査: *GFAP* 異常
2. 病理学的検査: アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

I の一つ以上、および II において 1. を含む二つ以上を認める場合、本症を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を考慮する。III. のいずれかを認めた場合、本症と確定診断する。

### 延髄・脊髄優位型(2型)アレキサンダー病

#### I. 主要徴候

1. 筋力低下
2. 腱反射異常
3. バビンスキー徴候陽性
4. 構音障害
5. 嚥下障害
6. 発声障害
7. 口蓋ミオクローヌス

#### II. 頭部 MRI 所見

下記のいずれかの像を呈する延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮を認める。

1. 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が高度に萎縮する象

2. T2強調画像における信号異常や造影効果を伴う像
3. 萎縮を伴わない結節性腫瘤像

### III. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査: GFAP 遺伝子異常
2. 病理学的検査: アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

Iの一つ以上およびIIの所見を認める場合、本症を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を考慮する。III. のいずれかを認めた場合、本症と確定診断する。

### 中間型(3型)アレキサンダー病

1型および2型の両者の特徴を有する型。確定診断法は1型、2型に準じる。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 132 先天性核上性球麻痺

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽頭喉頭部(球筋)の運動障害をきたし、嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。先天性傍シルビウス裂症候群とは異なり、画像上病変を伴わない。

#### 2. 原因

原因は解明されていない。家族例が6%程度に認められ、染色体異常(mosaic trisomy 9 など)のほか、胎生期の環境因子や周産期脳障害が背景として報告されている。

#### 3. 症状

嚥下障害(重度の場合、経管栄養が必要)、唾液コントロールの障害(年齢不相応の流涎)、構音障害(重度の場合、発語不可)。

合併症として、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、小奇形(高口蓋、顎関節拘縮、内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、軽度四肢麻痺、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害(AD/HD)、広汎性発達障害(PDD)、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常を併発することがある。

#### 4. 治療法

乳児期には嚥下障害に対して経管栄養が行われる。成長に伴って言語療法、摂食訓練、運動療法などの機能訓練を要する。発達障害に対して認知行動療法などが行われる。てんかん発作に対しては主として薬剤治療が行われる。

#### 5. 予後

症状は年齢によって変化し、軽減する場合もあるが、重症のまま経過することもある。予後は様々であり、合併症による影響を受ける。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人
2. 発病の機構  
不明(胎内感染、遺伝子変異、血管障害が想定。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(言語や摂食、発達障害が持続。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

研究代表者 山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

## <診断基準>

### 疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

(元来、先天性核上性(偽性)球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である。)

### 診断必須所見

先天性に嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行(歯茎音)やパ行(唇音)が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

### 診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形(高口蓋、顎関節拘縮、内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害、自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

### 除外基準

下位ニューロンもしくは筋疾患による球麻痺(舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在、下顎反射の消失)。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常(舌小帯短縮、粘膜下口蓋裂など)。

### 診断基準

診断必須所見(偽性球麻痺と画像所見の両者)を認め、除外基準を満たす症例。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

注) 構音障害によるコミュニケーション障害については mRS を用いて評価し、介助を必要とする場合については、構音障害によるコミュニケーション障害に対して何らかの介助が必要な場合を含む。

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 133 メビウス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

メビウス(1888)が疾患単位として確立した疾患で、先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺を特徴とするが、他の脳神経麻痺や四肢形態異常を伴うこともある。先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺(片側性も含む)を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとする。多くは孤発例であるが、30家系ほどの家族例の報告がある。日本での発生頻度は、少なくとも生産児8万人に1人と推定される。全国の患者数は1,000人前後と推定される。

#### 2. 原因

原因は不明である。脳幹(菱脳)の発生障害の原因として、遺伝要因や胎生期の虚血(流域梗塞)が考えられている。病理学的には脳神経核の低形成あるいは欠損、脳神経核の虚血性病変などが報告されている。CT・MRIでは、脳幹の対称性点状石灰化、脳幹低形成を含む形態異常、第6・第7脳神経の欠損または低形成を認めることがある。多くは孤発例である。家族例では四肢形態異常を伴うことはまれであり、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝が推定されている。遺伝子座は、染色体相互転座例から13q12.2-q13、1p22が推定されている。

#### 3. 症状

- 1) 先天性顔面神経麻痺(第7脳神経;通常両側性):仮面様顔貌、閉眼障害、流涎。
- 2) 先天性外転神経麻痺(第6脳神経;通常両側性):共同水平注視麻痺、Duane 眼球後退症候群、内斜視。
- 3) 他の脳神経麻痺(第3・4・5・9・10・12脳神経):  
開口障害、小顎、口蓋裂、呼吸障害(喘鳴、低換気、多呼吸、高炭酸ガス血症など)、  
哺乳・嚥下障害、舌低形成・線維束性攣縮。
- 4) 四肢形態異常:内反尖足、外反扁平足、減数異常、指低形成、合指趾、Poland 症候群。
- 5) その他:筋緊張低下、言語発達遅滞、開鼻声、協調運動障害、知的障害、自閉症、てんかん、難聴、  
Klippel-Feil 症候群、側彎。

#### 4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立していない。新生児・乳児期の哺乳障害、呼吸障害に適切に対応する。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には吸引器、気管切開を考慮する。全身管理と共に眼科・耳鼻咽喉科・整形外科・形成外科・歯科等の専門科へのコンサルテーションをする。表情に乏しく、コミュニケーション障害に対する心理社会的対応も必要となる。チーム医療による包括的な健康管理を行い、家族支援を行う。

#### 5. 予後

生後間もなくから呼吸障害を生じる例では、人工呼吸器管理が必要となる。呼吸障害や誤嚥(気道感染や窒息)による死亡があり、脳幹機能不全による突然死もある。乳児期においても重症例では呼吸障害、哺乳・嚥下障害が継続し、死亡リスクも残る。咽頭反射が消失している例では窒息のリスクがある。

重症例も徐々に医療的ケアから離脱できることがあり、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(呼吸障害、嚥下障害は長期にわたる。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準を日本小児遺伝学会により承認。)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」

研究代表者 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 教授 升野 光雄

## <診断基準>

### メビウス症候群の診断基準

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」研究班作成(平成25年度 改訂版)

#### 【診断基準】

- 1) 先天性・非進行性顔面神経麻痺および先天性・非進行性外転神経麻痺(片側性も含む)。
- 2) 除外項目:他の神経筋疾患を原因としない。

#### 《診断のポイント》

表情に乏しく、眉間をタップしても閉眼せず、目で物を追うときに眼球を動かさず、首を回旋させる。眼球運動失行(水平衝動性眼球運動の開始障害)は、無意識の状態では眼は全く制限なく正常に動くが、物を見ようとするとき眼を動かすことが出来ないことで鑑別する。

#### 《補助項目》

呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、舌低形成、舌線維束性攣縮、難聴、内反尖足、中枢神経系画像診断(脳幹の低形成/萎縮を含む形態異常、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の欠損または低形成)。

#### 《鑑別診断》

遺伝性先天性顔面神経麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、Leigh脳症、代謝性疾患、橋小脳低形成、pontine tegmental cap dysplasia、周産期脳障害(メビウス症候群でも合併する可能性はあり、新生児期早期のMRIによる鑑別診断が必要)など。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 134 中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

中隔視神経形成異常症/ドモルシア(De Morsier)症候群は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は30%のみで、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺などを併発する難治性疾患である。

#### 2. 原因

一部の症例で *HESX1*, *SOX2* などの遺伝子変異が報告されているが多くは原因不明の孤発例で、若年出産や母胎の薬物、アルコール曝露による環境因子の影響が推測されている。多発奇形症候群の部分症状としてもみられるため、全前脳胞症や閉塞性水頭症、水無脳症、裂脳症、孔脳症の鑑別が必要である。

#### 3. 症状

視力障害や眼振で発症し、あとから成長障害などの下垂体症状を認めることが多い。視神経低形成は片側性もしくは両側性で、75%-80%の症例に認められる。下垂体機能低下は44%-81%に認められ、視床下部性と考えられている。成長ホルモン(GH)分泌不全による低身長がもっとも多く認められ、次いで甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌不全、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全が認められる。ACTH分泌不全症併発例では発熱時に突然死の危険性がある。透明中隔欠損は28%-60%の症例に認められ、他に脳梁欠損、視交叉低形成など正中脳構造の異常が全例に認められる。知能は正常から重度低下まで差がみられる。

#### 4. 治療法

小児眼科、小児内分泌科、小児神経科など複数の専門家による包括的な医療が必要である。視覚障害や知能障害に対する発達指導と援助が必要である。下垂体機能低下症にはホルモン補充療法が行われる。一部の症例では常染色体劣性もしくは優性遺伝形式で家族性に発症するため、遺伝相談も必要である。

#### 5. 予後

病変は非進行性である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異、染色体異常、先天奇形症候群など。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(先天異常で生涯持続。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類

以下の①～③のいずれかを満たす場合を対象とする。

①視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

②下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。

③精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

日本小児神経学会

山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

## <診断基準>

### I. 主要臨床症状

- 1 眼症状(眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)
- 2 下垂体機能低下症(成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症)。ただし、ゴナドトロピン分泌亢進による思春期早発症状を認めることもある。

### II. 重要な検査所見

- 1 眼底検査で視神経低形成を認める。
- 2 頭部MRIで、正中脳構造の異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成)を認める。

### III. その他の所見

- 1 発達遅滞／知的障害

## 診断のカテゴリー

### <診断のカテゴリー>

- I 1かつII 2、または、II 1かつII 2、または、I 2かつII 2を満たす時、本症と診断する。
- I. 2 の下垂体症状は初期には認められないことが多い。
- III. 1 は正常から重度まで幅広い。

<重症度分類>

以下の①～③のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ①視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
- ②下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。
- ③精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活</p>
---	--

	<p>動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 135 アイカルディ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1965年にAicardiらにより初めて報告された。脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴とする先天性奇形症候群。様々な種類の脳奇形、難知性痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。稀な疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

#### 2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女兒であることから、X染色体優性遺伝(男児では致死性)、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女兒にのみ発症するとも考えられている。de novoの均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座はXp22にマッピングされているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

#### 3. 症状

脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とする。痙攣発作は生直後から3カ月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。

#### 4. 治療法

痙攣に対しては抗けいれん薬(ACTH、バルビツレート等)を用いるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

#### 5. 予後

中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳委縮など)、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状(視神経・脈絡膜欠損)、骨格異常(椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨)、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異が推定。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(先天異常で生涯持続。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「Aicardi 症候群の疾患病態解明と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子

## <診断基準>

### アイカルディ症候群の診断基準

#### A 症状

##### 主要徴候

1. スパズム発作<sup>a</sup>
2. 網脈絡膜裂孔(lacunae)<sup>b</sup>
3. 視神経乳頭(と視神経)のcoloboma、しばしば一側性
4. 脳梁欠損(完全／部分)
5. 皮質形成異常(大部分は多小脳回)<sup>b</sup>
6. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質<sup>b</sup>
7. 頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間もしくは第三脳室周囲
8. 脈絡叢乳頭腫

##### 支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球または他の眼異常
11. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サプレッション・バースト波形)
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球

---

a 他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

b 全例に存在(もしくはおそらく存在)

#### B 検査所見

1. 画像検査所見: 脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)がみられる。
2. 生理学的所見: 脳波では左右の非対称もしくは非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサプレッション・バーストもしくは類似波形がみられる。
3. 眼所見: 網脈絡膜裂孔が特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損、による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査: 肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する:

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)。先天性ウイルス感染。

## <診断のカテゴリー>

A-1,2,4 を必須とし、さらに A-5,6,7,8 のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 136 片側巨脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

片側巨脳症は、先天的に一側の大脳半球が形成異常により巨大化した状態で、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。基礎疾患のない孤発性 (isolated form) と神経皮膚症候群を基礎疾患とする症候性 (syndromic form) に分類される。

#### 2. 原因

症候性では、結節性硬化症、伊藤白斑、線状皮脂腺母斑症、Proteus 症候群などの神経皮膚症候群が基礎疾患として知られている。しかし家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

#### 3. 症状

難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。胎児期から出生時まで大頭を指摘されていることもある。てんかんの発症時期は、新生児期から乳幼児期が大半で、強直発作やシリーズ形成性スパズムを呈し、脳波上の特徴から大田原症候群やウエスト症候群と診断される事が多い。乳幼児期後半以降になると不全片麻痺や精神運動発達遅滞が指摘されるようになる。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来し、重度の発達障害に至る。

#### 4. 治療法

種々の抗てんかん薬でてんかん発作の抑制を試みるが治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療(半球離断術)を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。

#### 5. 予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常の確定には至っていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター 脳外科部長 大槻泰介

## <診断基準>

### 片側巨脳症の診断基準

#### A 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし。
2. 画像検査所見: 早くは新生児期またはその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見: 脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性に見える場合もある。
4. 病理所見: 大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオースなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

#### C 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

## <診断のカテゴリー>

A 症状のいずれかおよび脳波所見(B3)にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見(B2)が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

### <重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

### 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3 級程度

#### 「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

### 精神症状・能力障害二軸評価

#### (1)精神症状評価

○ 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から

	中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

## (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。

② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。 ○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。 ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労

	<p>継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 137 限局性皮質異形成

### ○ 概要

#### 1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖および遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされ、てんかんの発症年齢もタイプによって異なる(乳幼児～中高年)。大脳皮質のどこにでも生じうる。皮質神経細胞の配列がさまざまな程度に乱れ、それが難治なてんかん原性となっている。

#### 2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

#### 3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん原性ネットワークの症状を示す。てんかん重積状態をきたすこともある。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には外科治療が行われる。しかし、しばしば異形成の広がりを推定することが困難であり、十分な切除が行われないと再発する。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、手術は困難である。

#### 5. 予後

てんかんは進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障はきわめて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
数千人程度
2. 発病の機構  
不明(原因解明の手がかりは得られていない)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。)
4. 長期の療養  
必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

## <診断基準>

### 限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

#### 【FCD の分類】

- FCD タイプ1:皮質神経細胞の配列の乱れ(皮質構築異常)。異型細胞を認めない。
  - FCD タイプ 1a:皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常
  - FCD タイプ 1b:皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常
  - FCD タイプ 1c:皮質神経細胞の縦横方向の配列異常
- FCD タイプ2:皮質構築異常に加え、異型細胞(dysmorphic neuron や balloon cell)を認める。
  - FCD タイプ 2a:皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ
  - FCD タイプ 2b:皮質構築異常+ dysmorphic neuron および balloon cell
- FCD タイプ3:皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。
  - FCD タイプ 3a:皮質構築異常+海馬硬化症
  - FCD タイプ 3b:皮質構築異常+腫瘍性病変
  - FCD タイプ 3c:皮質構築異常+血管奇形
  - FCD タイプ 3d:皮質構築異常+その他の病変

#### A 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. FCD タイプ2は乳幼児～学童期、FCD タイプ1は中高年以降にてんかん発作の発症が多い。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:MRIで病変が捉えられるのは、FCD タイプ2bはほぼ全例、FCD タイプ2aは3割程度、FCD タイプ1は通常捉えられない。SPECTによる灌流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見:脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されるとFCDの可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見:FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C 鑑別診断:種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

#### <診断のカテゴリー>

症状 A1 と検査 B3 から限局性皮質異形成を疑い、検査 B2 にて確定する。ただし FCD タイプ 2a の一部および FCD タイプ1は検査 B4 にて確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 138 神経細胞移動異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

大脳皮質の形成過程における神経細胞移動(後)の障害によって生じた皮質形成異常である。狭義には無脳回と厚脳回の古典型滑脳症を指すが、広義には異所性灰白質(皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質)、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

#### 2. 原因

古典型滑脳症は *LIS1*、*DCX*、*TUBA1A* などの遺伝子変異が原因である。Miller-Dieker 症候群は *LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。多小脳回は *GPR56* などの遺伝子変異の他に、先天性サイトメガロウイルス感染症、染色体微細欠失などが原因となる。敷石様異形成は先天性筋ジストロフィー、国内では特に福山型先天性筋ジストロフィーに伴ってみられる。裂脳症や孔脳症では炎症性疾患、脳循環障害が想定されており、*COL4A1* 遺伝子異常も報告されている。

#### 3. 症状

脳形成異常の程度により重症度が異なる。古典型滑脳症ではてんかん発作、特に點頭てんかんと低緊張性の脳性麻痺、知的障害を併発することが多い。Miller-Dieker 症候群では、顔貌異常(小頭だが広い額、側頭部の陥凹、四角い顔、短く小さい鼻、上向きの鼻孔、薄い上口唇、小顎、耳介低位)を認め、他の内臓奇形を伴うこともある。皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん発作と知的障害が主体で、運動障害は少ない。脳室周囲異所性灰白質ではてんかん発作が主体であり、無症状の症例もみられる。多小脳回は、シルビウス裂を主体とする病変が半数以上の症例に認められ、構語障害、嚥下障害などの偽性球麻痺症状の併発および知能や他の運動機能に比べて偽性球麻痺症状が強い(傍シルビウス裂症候群)。裂脳症や孔脳症は、さまざまな程度の運動機能障害、精神発達遅延、てんかんを主症状とする。

#### 4. 治療法

てんかんに対する薬物治療、発達障害に対するリハビリテーション、呼吸・栄養などの全身管理、遺伝相談が基本となる。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与えず、生活の質を下げないことを目標とする。

#### 5. 予後

病変は非進行性である。外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症とMiller-Dieker 症候群の神経症状は特に重度で全身状態も悪化しやすく、生命予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
多様(遺伝子変異、胎内感染、など。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(先天異常で生涯持続。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

## <診断基準>

神経細胞移動異常症は、大脳皮質の形成過程における神経細胞移動(後)の障害によって生じた皮質形成異常である。無脳回と厚脳回の古典型滑脳症、異所性灰白質(皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質)、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

### A 症状

てんかん発作、知的障害、顔貌異常、内臓奇形、外性器異常、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状、筋症状など種々である。

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし。
2. 画像検査所見: 必須の所見で、各病型別に注)に示した特徴的な脳構造異常を認める。
3. 生理学的所見: 脳波はてんかん性異常所見を呈することが多い。

### C 鑑別診断

画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、厚脳回は皮質の肥厚を伴う皮質異形成との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

### D 遺伝学的検査

*LIS1*、*DCX*、*TUBA1A*、*LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失、*GPR56*、*COL4A1* などの遺伝子変異を検索する。

### 注)画像所見のポイント

CT/MRI による検査を行い下記の病型別の特徴をとらえて診断する。微細な形態および信号異常の検出には MRI 検査が推奨される。

- ①無脳回: 前頭葉・後頭葉などほぼ脳葉全体にわたって脳溝が認められず、表面からみた脳回の幅が広い場合で、皮質層の厚さは1cm 以上である
- ②厚脳回: 無脳回と正常の間であり、皮質層の厚さは4-9mm である。
- ③異所性灰白質(ヘテロトピア): 灰白質すなわち神経細胞(核と胞体・樹状突起)の集まりが、本来神経細胞の存在しない白質または脳表・脳室に本来の灰白質と離れて存在する状態である。異所性灰白質の存在部位により、主に皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分けられる。
- ④多小脳回: 浅い脳溝で小さな脳回が入り組んで多数集簇する外観を示し、特に乳児早期の T2 強調画像で検出しやすい。その後、成長に伴い MRI 上は一塊の肥厚した皮質として厚脳回様の外観を呈するが、脳回の幅や皮質の厚さが不規則で脳表は細かく隆起していることが多く、古典型滑脳症の厚脳回との鑑別点となる。多小脳回の約 60%はシルビウス裂を中心に病変が広がり傍シルビウス裂多小

脳回とよばれる。組織学的には大脳皮質表層の分子層が2層以下に細かく陥入した状態であり、特に浅い層の陥入はMRIで検出できない場合もある。

- ⑤敷石様皮質異形成：神経細胞およびグリア細胞が過剰な移動(遊走)を生じてグリア境界膜を突き破り、くも膜下腔に突出した脳回を生じ、脳表が丸石をしきつめたような結節性の外観を示す。
- ⑥裂脳症：脳軟膜から側脳室上皮細胞層にまで達する cleft(裂溝)の形成。
- ⑦孔脳症：脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる。

#### <診断のカテゴリー>

てんかん発作や知的障害などの症状から脳構造異常を疑い、画像検査でそれぞれの病型のいずれかを確定することで診断する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 139 先天性大脳白質形成不全症

### ○ 概要

#### 1. 概要

中枢神経系の髄鞘の形成不全により大脳白質が十分に構築されないことによっておこる症候群である。生直後からの眼振と発達遅滞、痙性四肢麻痺、小脳失調やジストニアなどの症状を呈する。代表的なものはペリツェウス・メルツバッハ病 (PMD) である。PMD を含め、下記のこれまでに 11 疾患が同定されている。

- (1) ペリツェウス・メルツバッハ病
- (2) ペリツェウス・メルツバッハ様病1
- (3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症
- (4) 18q 欠失症候群
- (5) アラン・ハーンドン・ダドリー症候群
- (6) Hsp60 シャペロン病
- (7) サラ病
- (8) 小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症
- (9) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症
- (10) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症
- (11) 脱髄型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

#### 2. 原因

ほとんどが遺伝性である。11 疾患すべてにおいて原因遺伝子が同定されている。最も頻度が高い PMD は PLP1 遺伝子の変異でおこる。それ以外に、GJC2、TUBB4A、MBP、SLC16A2、HSPD1、SLC17A5、POLR3B、FAM126A、POLR3A、SOX10 などの遺伝子の異常でおこる事が知られている。一方で、臨床的に先天性大脳白質形成不全症と診断された患者の3分の2程度でしか原因遺伝子変異が見いだされておらず、上記以外にも未同定の疾患原因遺伝子が存在すると思われる。

#### 3. 症状

末梢神経障害の合併の有無により2群に分類される。PMD では、生直後から遅くも1ヶ月程度までに眼振に気づかれる。著明な発達遅滞を主徴とし、生後から半年程度までは筋緊張低下、錐体路障害による痙性四肢麻痺。1歳過ぎに小脳症状としての企図振戦、2歳頃にはアテトーゼ様の異常肢位が発現してくる。それ以外の疾患では、これらの症状以外に他の随伴症状を呈する事がある。

#### 4. 治療法

痙攣・痙性に関して各種抗痙攣薬・筋弛緩薬が対症療法として用いられるが、現在のところ、根本的な治療法はない。

#### 5. 予後

重度の精神運動発達遅滞のため、多くの患者は生涯にわたって生活全般にわたる介助を要する。発達は一定年数後に停止し、10歳代から緩徐に退行する事が多い。重症患者は、10歳前後で死亡する事がある。多くは20～30歳代まで生存すると思われる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(疾患原因遺伝子は同定されているが、発病に関する病態は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗痙攣薬・筋弛緩薬などによる対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(重度の精神運動発達遅滞を呈するため、多くは自宅療養。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
最大発達到達度に基づく Cailloux らの分類(form 0 から form 4)を用いて、0~2または modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

- 「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」  
「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究」  
「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」  
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 室長 井上 健

## <診断基準>

### (1)ペリツェウス・メルツバッハ病

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

#### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *PLP1* 異常(保険診療として収載)
3. 聴性脳幹反応での II ないし III 波以降の消失

I.のうち1. を含む二つ以上とII. 1. および、2.または 3.を満たす男性を本症と診断する。

### (2)ペリツェウス・メルツバッハ様病1

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

#### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *GJC2* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. 1. に加え、2. を満たす男性および女性を本症と診断する。

### (3)基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺

2. 眼振の頻度は少ない
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア、アテトーゼ

## II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて大脳基底核の進行性萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; *TUBB4* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上と II.1.または 2.を満たすものを本症と診断する。

## (4)18q 欠失症候群

### I. 主要臨床症状

成長障害(特に低身長)、発達遅滞、筋緊張低下、協調運動障害、眼振、伝音性難聴、けいれん、小頭症、顔面正中部低形成、くぼんだ眼球、眼裂狭小、鯉様の口などの多様な臨床症状を呈する。

### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。症例により程度が様々。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析; G 分染法染色体検査および FISH 法にて 18q21→qter の長腕端部の欠失を認める。

I.のうち1. 2.を含む2項目以上と、II.1.および 2.を満たすものを本症と診断する。

## (5)アラン・ハーンドン・ダドリー症候群

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 甲状腺ホルモン検査にて、T4 低値、T3 高値。TSH は正常値上限。

### 3. 遺伝子解析; *SLC16A2* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.1.および2.または3.を満たすものを本症と診断する。

#### (6)HSP60 chaperon 病

##### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア
6. てんかん、成長障害

##### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析;*HSPD1* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. の1.または2.を満たすものを本症と診断する。

#### (7)サラ病

##### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

##### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 尿中遊離シアル酸の増加
3. 遺伝子解析;*SLC17A5* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.の1.および2.または3.を満たすものを本症と診断する。

## (8)小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

### II. 重要な検査所見

1. MRI画像所見:T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。加えて脳梁低形成と小脳(ことに皮質)萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 遺伝子解析;*POLR3A* あるいは *POLR3B* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. の1. または2.を満たすものを本症と診断する。

## (9)先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 白内障
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 末梢神経障害:筋力低下と下肢遠位筋の萎縮

### II. 重要な検査所見

1. MRI画像所見:T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析;*FAM126A* 異常

I.のうち1. 2.を含む二つ以上とII. の1.および2.または3.を満たすものを本症と診断する。

## (10)失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 歯牙低形成

3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下

## II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて小脳の萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. パノラマ撮影で切歯の欠損
3. 遺伝子解析;POLR3A(10q22.3)あるいはPOLR3B異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

## (11)脱髓型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 脱髓性末梢神経障害
6. ワーデンバーグ症候群;感音性難聴および虹彩、毛髪、皮膚等の低色素性皮膚症状
7. ヒルシュスプルング病

### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する。)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析;SOX10異常

I.の 1.5.6.7.からの 3 項目を含む4項目以上の症状を呈し、II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

## <重症度分類>

Cailloux らの分類(Cailloux et al. EurJHumGenet 2000;8:837-845)を用いて、0～2または modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

Form 0 運動発達なし

Form 1 定頸まで獲得(2-4歳の間に)

Form 2 座位まで獲得(2-5歳の間に)

Form 3 座位を獲得(1-2歳の間に)後、補助歩行まで可能

Form 4 自立歩行が可能

## 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

### modified Rankin Scale

### 参考にすべき点

0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
3_ 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 140 ドラベ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1歳未満に発症し、全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、発熱誘発けいれん、けいれん重積を伴いやすい、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現する。ミオクロニー発作や欠神発作を伴うこともある。原因として *SCN1A* 遺伝子の異常を高率に認める。てんかん性脳症の1つ。

#### 2. 原因

*SCN1A* 遺伝子のヘテロ変異を75%に、微小欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子変異の報告も希にある。

#### 3. 症状

全身もしくは半身けいれん発作、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱や入浴による誘発、光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

#### 4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。

#### 5. 予後

上記治療により、けいれん重積の減少、各種てんかん発作の減少を期待できるが、完全に治癒することはない。極めて高率に知的障がい、運動失調、発達障がいを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約3,000人

#### 2. 発病の機構

不明(75%に *SCN1A* 遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作を軽減させることはできるが、消失には至らない。)

#### 4. 長期の療養

必要(成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることは稀である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)

研究分担者 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長 今井克美

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### ドラベ症候群の診断基準

#### A 症状

1. 全身もしくは半身けいれん発作。
2. 焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし。
2. 病理検査:特異的な所見なし。
3. 画像検査:乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査:脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査:幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノック・ガストー症候群、ミオクロニー失立てんかん、PCDH19 関連症候群。

#### D 遺伝学的検査

*SCN1A* 遺伝子の検索をすすめる(ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める)。陰性の場合、さらに *SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子も検索する。

## <診断のカテゴリー>

1歳未満で A1 を発症し、A2-5 の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもって確定診断とする。ただし、1歳未満で A1 を発症し、A2-5 の特徴を2つ以上有し、かつ B3-5 のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でも確定診断とする。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

てんかん原性焦点を側頭葉の内側に有する部分てんかんで、かつ病理学的に海馬硬化を呈するもの。推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などが概ね共通している。上腹部不快感などの前兆、強直や自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療にきわめて抵抗するが、一側の海馬硬化症の場合は外科的治療の成績はよい。

#### 2. 原因

不明。4-5 歳以下の乳幼児期に先行損傷の既往(熱性けいれん、熱性けいれん重積、外傷、低酸素性脳症、中枢神経感染症など)をもつ症例が多いが、全例ではない。MRI で海馬硬化を示唆する海馬萎縮と FLAIR 法での海馬の高信号を認める。海馬硬化、およびてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると考えられる。

#### 3. 症状

上腹部不快感などの前兆の後に(前兆がない場合もある)意識減損し、強直あるいは口や手などを動かす自動症を呈するてんかん発作を示す。発作自体の持続は数分程度であるが、発作後にもうろう状態となり、意識が清明となるまでにさらに数分経過することが多い。ときに二次性全般化発作もみられる。記憶障害などの認知機能障害、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うこともある。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬による初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発したあとは難治に経過する。一側性の海馬硬化症の場合は、扁桃核、海馬および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約 80%の症例で発作は消失するが、両側性での外科的治療は難しく、また、術後に発作が残存する場合には発作抑制は非常に困難である。

#### 5. 予後

外科的治療により発作が抑制された場合でも薬物治療の継続を必要とする症例は多く、長期経過で 10-20%は再発する。なんらかの理由(両側海馬硬化など)で外科的治療を受けられない場合、もしくは外科的治療にても発作が抑制されなかった場合には予後は非常に不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(両側海馬硬化症の場合には手術適応はなく、発作抑制は極めて困難である。)
4. 長期の療養  
必要(発作が抑制されない場合には生涯療養を必要とする。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

## <診断基準>

### 両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断基準

#### A 症状

1. 複雑型熱性けいれんなどの海馬硬化をまねく先行損傷が存在する。
2. てんかん発作の発症は6-14歳が多い。
3. 発作が上腹部不快感などの前兆で開始し(前兆がないこともある)、意識減損した後に強直あるいは口や手などの自動症を生じ、発作後にもうろう状態を呈する。二次性全般化発作がみられることもある。
4. 各種抗てんかん薬に抵抗性である。

#### B 検査所見

1. MRIで両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める。
2. 脳波で両側前側頭部に棘波もしくは鋭波を認める。
3. PETで側頭葉の低代謝を認める。
4. SPECTで側頭葉の低灌流を認める。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作。

## <診断のカテゴリー>

Aの3と4、かつBの1と2が揃えば診断される。

なお、B1で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、対側に由来する発作が残存する症例も「両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」に含まれるが、その際にはAの3と4を満たし、非切除側に発作時脳波を認める場合とする。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 142 ミオクロニー欠神てんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

主症状はミオクロニー欠神発作(意識は曇り、両上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異な発作型)であり、強直間代発作も認める場合がある。てんかんの平均発症年齢は7歳(11ヵ月～12歳6ヵ月)で、特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

#### 2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

#### 3. 症状

- ① ミオクロニー欠神発作:発作開始と終了は突然で、持続時間は10～60秒程度とされる。頻度は日に数回からしばしば何十回となる。程度が様々の意識のくもりと律動的な強いミオクロニーが明らかな強直性収縮を伴うことが特徴で、ミオクロニーは主に肩、上肢に強く、時に下肢にもみられることもある。付随する強直性収縮のために、腕のミオクロニーでは段付きに上肢が挙上する。立位の場合、姿勢により転倒することもある。呼吸の変化や尿失禁などの自律神経症状もある。
- ② 希に全般性強直間代発作を伴う。
- ③ さまざまな程度の知的障害(70%)や発達障害、行動障害を伴うことがある。

#### 4. 治療法

バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンをはじめ種々の抗てんかん薬が用いられる。発作は、抑制される場合もあるが、おおむね難治であり、知的障害・行動障害については効果が無く、外科治療は無効である。

#### 5. 予後

治療抵抗性であるが、長期的には寛解する症例もある。しかし、発作が抑制されても、発達正常域の症例はいない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(現在のところ共通した遺伝子異常等は知られていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない場合も多く、知的・行動障害には無効。)
4. 長期の療養  
必要(生涯持続する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

## <診断基準>

### ミオクロニー欠神てんかんの診断基準

#### A 症状

両側同期性、左右対称性の律動的な3Hz 棘徐波複合の脳波に伴い、近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異なミオクロニー欠神発作をもつ。知的障害を伴う。

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波とポリグラフ

発作間欠期脳波：背景活動は正常だが、まれに徐波化傾向を認める。全般性棘徐波がみられることもあるが、焦点性・多焦点性棘波もあり。

発作時脳波：3Hz の両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフではミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており、ミオクロニーは強直性筋収縮を伴う。

4. 病理所見：異常が指摘されたことはない。

#### C 鑑別診断

小児欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、環状 20 番染色体症候群などを鑑別する。

#### D 遺伝学的検査

背景疾患を評価するためにも、染色体検査を実施する。

## <診断のカテゴリー>

A 症状から本疾病を疑い、B3 発作時の脳波所見、及びCの鑑別を行い確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p>

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

乳幼児期に発症する小型運動発作(ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など)を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとして Lennox-Gastaut 症候群(LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Doose らは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー脱力発作を主徴とするミオクロニー脱力発作を伴うてんかんを提唱した。潜因性 LGS、乳児重症ミオクロニーてんかんや乳児良性ミオクロニーてんかんとの異同が問題となった時期もあるが、1989 年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。

#### 2. 原因

痙攣性疾患の家族歴が高頻度であり、遺伝性疾患が想定されているが、まだ不明である。

#### 3. 症状

てんかん発症前の発達は正常、5歳未満の発症(2-5歳が最も多い)で、てんかん発作型は主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の躯幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③非定型欠神発作(重積)、全般性強直間代発作を合併する。睡眠時の全般性強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。脳波所見では焦点性脳波発射は希で、全般性2-3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6-7Hz  $\theta$  波の存在が特徴とされる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンなどで効果が期待される。これらが無効の場合 ACTH 治療、ケトン食治療の有効性が高い。

#### 5. 予後

予後:50-80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中等度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗てんかん薬が有効な場合がある。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律(以下「障害者総合支援法」という。)における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」  
(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)  
研究分担者 東京女子医大小児科 教授 小国弘量

### <診断基準>

#### ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの診断基準

##### A 症状

1. 発症までの発達が正常
2. 2-5 歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併
4. 20-50%で経過中に強直発作を合併

##### B 検査所見

1. 画像検査所見: 正常
2. 生理学的所見: 発作間欠期脳波所見

焦点性脳波発射は希で、全般性 2-3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動 6-7Hz  $\theta$  波の存在が特徴。

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児ミオクロニーてんかん、非典型良性小児部分てんかん、潜因性レノックス・ガストー症候群

### <診断のカテゴリー>

症状A1、2および B2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

- 144 レノックス・ガストー症候群
- 145 ウエスト症候群
- 146 大田原症候群
- 147 早期ミオクロニー脳症
- 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

## ○ 概要

### 1. 概要

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群)は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、①強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、②睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。関連する脳症には、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんなどがあり、これらは新生児期～幼児期の年齢依存性で、のちにレノックス・ガストー症候群に移行することもあるが、他の全般・部分てんかんを呈することもある。いずれも極めて難治である。

### 2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。

### 3. 症状

レノックス・ガストー症候群の中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。

強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には10-20Hzの両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5-30秒程度が多く、2-2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的に数時間から数カ月出現して非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

関連する脳症がレノックス・ガストー症候群に移行しない場合には、てんかん性スパズムの残存、難治な部分発作や全般発作がみられる。てんかん重積をおこすこともある。脳波所見も多様である。

### 4. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。関連する脳症の治療も同様である。

## 5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存する。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。関連する脳症も同様で、スパズム、部分発作、全般発作が残存し、重度の精神運動機能の障害、発達障害を伴うこともある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 4,300 人

#### 2. 発病の機構

不明(脳内ネットワークの異常。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない。)

#### 4. 長期の療養

必要(精神運動発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

### ○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

### <レノックス・ガストー症候群および関連脳症の診断基準>

レノックス・ガストー症候群で発症したもの、および既往にウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん等のてんかん性脳症があり、てんかん病態がレノックス・ガストー症候群あるいはレノックス・ガストー症候群以外の診断(全般てんかんもしくは部分てんかん)で残遺しているものである。

#### 1) レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状

1. 発症時期は小児期(主に8歳未満で、3-5歳が最多)
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

##### B. 発作症状 (全般発作であり、部分発作と混同しない)

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、または有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、または有していたこと。

##### C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速律動(全般性・両側対称性の 10-20Hz の速波律動)と、全般性遅棘徐波(2-2.5Hz の棘徐波・鋭徐波)を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

##### D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

##### E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

##### F. 診断のカテゴリー

Definite: A の3項目+Bの3項目+C. の2項目を満たすもの。

Probable: A の3項目+Bのうち2項目以上+C. の2項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aの3項目+Bのうち1項目以上+C. の2項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

## 2) ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満(多くは3～11ヶ月)。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム(ES):約5～40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)がある。
3. 精神運動発達の停滞ないし退行:ESの発症と前後してみられる。

### B. 検査所見

1. 生理学的検査:発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

### C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

### D. 診断のカテゴリー

Definite:Aの3項目+Bを全て満たすもの

Probable:Aの3項目のうち2項目+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible:Aの1、2のみ満たすもの

## 3) 大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

### A. 症状

生後3カ月以内、とくに新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分発作を合併することもある。

### B. 検査所見

脳波所見:発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン

### C. 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

### D. 遺伝学的検査

STXBPI, ARXなどの遺伝子の変異(ただし遺伝子変異を認めない症例は多い)

### E. 診断のカテゴリー

Definite:A+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible:AあるいはB

#### 4) 早期ミオクローニー脳症の診断基準

確定診断例を対象とする。

##### A. 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus)が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す。

##### B. 検査所見

1. 血液・生化学・尿検査:特異的所見はないが、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査を行う。
2. 画像検査:初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。
3. 生理学的検査:脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。

##### C. 鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

##### D. 遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

##### E. 診断のカテゴリ

生後1ヶ月未満(まれに3ヶ月以内)の児にA1、2がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

#### 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

確定診断例を対象とする。

##### A. 症状

1. 発作中に発作焦点部位が移動する部分発作。(多くは運動発作)
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
4. 発症前の発達は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

##### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし。
2. 画像検査:初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。

3. 生理学的検査:初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

#### C. 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、Alpers病、乳児の良性部分てんかん、家族性または非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

#### D. 遺伝学的検査

*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22* の変異。

#### E. 診断のカテゴリー

発達が正常な生後6ヶ月未満の児にA1がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る、あるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

痙攣痙攣性てんかん重積状態(多くは片側性)に引き続き、一過性または恒久的な片麻痺を残す片側痙攣・片麻痺症候群を呈した症例において、後にてんかんを発症する症候群である。一般には4歳未満の小児における非特異的熱性疾患に伴うことが多い。てんかんの発症は、片側痙攣・片麻痺症候群発症からおよそ4年以内が多いとされる。合併症として、片麻痺の他に知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

#### 2. 原因

非特異的感染症(多くはウイルス感染症)による発熱が契機となる片側大脳半球が優位に傷害される急性脳症として発症することが多く、痙攣重積型脳症、または遅発性拡散低下を呈する急性脳症(AESD)の臨床病型を呈する。その他に、動脈炎、頭部外傷、脳梗塞、プロテイン S 欠損症などの静脈性血栓塞栓症を原因とすることや、代謝異常、脳血管異常などの既往を有する患者において、発熱を主症状とする非特異的熱性疾患を契機に発症する。最近では、SCN1A や CACNA1A などの遺伝子異常も原因として報告されている。

#### 3. 症状

発熱を契機に、痙攣性てんかん重積状態で発症する。痙攣は片側性、もしくは片側優位であることが多く、その後同側に弛緩性麻痺を呈し、この時点で片側痙攣・片麻痺症候群と診断される。麻痺は1週間以上持続し、一部は一過性で改善するが、多くは恒久的に痙攣性片麻痺が残存する。特発性においては、頭部 CT・MRI で急性期には責任病変側の脳半球に浮腫を認め、慢性期には同側大脳半球が萎縮を呈する。

てんかんの発症は片側痙攣・片麻痺症候群の発症から4年以内が多く、発作型はほとんど焦点性発作である。合併障害は、運動障害としての片麻痺の他に、知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

#### 4. 治療法

根本的な治療はなく、対症療法が主体となる。急性期の痙攣性てんかん重積状態に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗痙攣薬の投与、脳圧降下剤投与などの対症療法を行う。

慢性期のてんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が行われる。薬剤抵抗性で難治の場合は、機能的半球離断、迷走神経刺激を含むてんかん外科的治療、ケトン食を代表とする食事療法などが行われる。運動障害の片麻痺に対しては、リハビリテーション、装具、ボトックスを含めた内科的治療、整形外科的治療を行う。知的障害、精神行動障害に対しては、その重症度に合わせて必要な支援を行う。

#### 5. 予後

症例により様々で一定の見解はない。てんかんは各種治療に抵抗性で、難治性に経過することがあり、長期の抗てんかん薬内服が必要となることが多い。片麻痺や知的障害に関しては、徐々に軽快し日常生活に支障がない場合もあるがまれで、多くは適切な支援を必要とする。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(ウイルス感染症などによる何らかの免疫的関与が推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬治療、てんかん外科治療などの対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(てんかん、片麻痺が持続、他に知的障害と精神行動障害を伴うことがあり、生活の支障は大きい。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

#### ○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)

分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科部長 浜野晋一郎

## <診断基準>

### 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群痙攣の診断基準

#### A 症状

- ① 周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。
- ② 急性期症状として痙攣発作(多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない)で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。
- ③ ②の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

#### B 検査所見

- ① 血液・生化学的検査所見:特異的所見はない。
- ② 脳波所見:急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な1.5-3Hz高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。
- ③ 頭部画像所見:急性期CTは責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRIではT2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位にADCが低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流SPECT、MR angiographyでは、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

#### C 鑑別診断:以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスムッセン症候群を鑑別する。

#### D 遺伝学的検査:

SCN1A 遺伝子、CACNA1A 遺伝子変異の検索

## <診断のカテゴリー>

A 症状を全て満たし、かつ B 検査所見の②または③のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

- 「てんかん発作のタイプ」
- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
  - ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
  - ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
  - ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

- 判定に当たっては以下のことを考慮する。
- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 150 環状 20 番染色体症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

主症状は難治な非痙攣性てんかん重積状態(意識が曇り、適切な行動ができない)であり、ミオクローヌス、小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作を伴うこともある。てんかんの平均発症年齢は6歳(0~24歳)。特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

#### 2. 原因

20番染色体が0.5-100%の率で環状になっている。原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

#### 3. 症状

数十分間意識が曇る非痙攣性てんかん重積状態が日単位あるいは週単位で頻発する。ミオクローヌスを伴うこともある。小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作がみられることが、特に小児では多い。脳波では、高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、容易に両側化する。発作時には、長時間持続する両側性の高振幅徐波がみられ、周波数が変動し、小棘波や棘徐波が混在する。

外表奇形はまれである。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。全ての細胞で環状染色体がみられる例は稀であるが、その場合、奇形や重症の精神発達遅滞がみられる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬(バルプロ酸、ラモトリギンなど)をはじめ種々の薬物が用いられるが、きわめて薬剤抵抗性であり、発作寛解は得られない。外科治療は無効である。

#### 5. 予後

10歳頃には脳波および発作症状はほぼ固定し、その後進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する非痙攣性てんかん重積状態では、動作緩慢、発語減少、保続、注意散漫、反応の遅延、あるいは不機嫌を示したり、不適切な応答や行動をすることが少なくないため、社会的な支障がきわめて大きい。痙攣重積状態になり重篤な後遺症を残したり、死に至る転帰をとることもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(20番染色体の環状構造による。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない。)
4. 長期の療養  
必要(生涯持続する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 環状 20 番染色体症候群の診断基準

#### A 症状

1. 非痙攣性てんかん重積状態: 動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲などのミオクローヌスを伴うことがある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。
2. 小型または大型の運動発作: 小児期には自動症や運動現象を伴う短い複雑部分発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。夜間睡眠時に多い。全身痙攣発作が見られることもある。
3. 精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することもある。特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし。
2. 画像検査所見: 特異的所見なし。
3. 生理学的所見: 脳波では高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、前頭・側頭部に優位性を示したり、側方性を示すこともあるが、容易に両側化する。小児では比較的脳波異常が乏しいこともあるが、長じるにつれ顕著となる。発作時の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり、その周波数はしばしば変動し、小棘波や棘徐波複合が混在する。
4. 病理所見: 外科的切除標本で異常が指摘されたことはない。

#### C 鑑別診断

レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、非痙攣性てんかん重積状態を示す他のてんかん、非てんかん性心因性発作などを鑑別する。

#### D 染色体検査

20 番染色体の精査を行う。環状染色体は 0.5-100%のモザイクのため、多くの細胞を調べないとわからないことがある。

## <診断のカテゴリー>

A-1、2 および B3 から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 151 ラスムッセン脳炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性進行性の疾患。健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後、あるいは先行感染なく、限局性に細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、通常はてんかん発作で発病、てんかん発作が難治に経過し、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮がMRIで明らかとなる。発病年齢は平均7.2(±6.4)歳。成人でも発病しうる。

#### 2. 原因

細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。皮質形成異常を合併する症例もある。

#### 3. 症状

てんかん発作は焦点性発作であり、約半数の症例にみられる持続性部分てんかん(EPC)が特徴で、I指やII指に持続性のミオクローヌスとしてみられることが多いが、顔面や舌にみられることもある。てんかん発作頻度は徐々に増加し、群発するようになるが、数年の経過で後遺症期になると、減少する。

脳波では、初期に限局性の徐波が出現、徐々に一側広汎性に広がる。

MRIでは初期にはFLAIRなどで高信号病変が見られることがあり、その後葉脈状の皮質の萎縮が出現してくることがある。さらに経過すると半球性の萎縮となる。

髄液検査では、初期には細胞増多がみられることがあるがすぐに消退する。髄液中の細胞傷害性T細胞の分泌するgranzyme Bの定量が診断に重要で、GluN2Bに対する抗体も参考となる。これらの免疫因子の測定は静岡てんかん・神経医療センターで行っている。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイドパルス、ガンマグロブリン、タクロリムス、血漿交換など)、てんかん外科治療(半球離断術)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。言語優位半球障害例では機能的半球切除術(半球離断術)は幼児例を除いて行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。言語非優位側障害例では、運動麻痺が出現するまではやはり機能的半球切除術は行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。

#### 5. 予後

免疫修飾治療には、定期的に行うメチルプレドニゾロンパルス治療、IVIg治療、タクロリムス治療などがある。定期的パルス治療の、発作が抑制される症例の割合(seizure free rate(SFR))は5%、IQが80以上に保たれた症例の割合(R80)は50%、運動機能が悪化する症例の割合(rate of motor function aggravation, AR)は10%である。定期IVIg治療のSFRは0%、R80は43%、ARは62%である。タクロリムス治療のSFRは8%、R80は29%、ARは0%である。言語非優位側障害例の機能的半球切除術のSFRは71%で、R80は0%である。このように多くの症例で発作が持続し、認知機能の低下、運動障害の出現を回避できていない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(免疫修飾治療としてメチルプレドニゾロンパルス、IVIg、タクロリムスなど、機能的半球切除術。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

<診断基準>

表. ラスマッセン脳炎の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 焦点性発作 and</li> <li>• 一側半球障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPC or</li> <li>• 進行性一側半球障害</li> </ul>
脳波	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 焦点性発作 and</li> <li>• 一側半球障害</li> </ul>	
MRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一側焦点性皮質萎縮 and</li> <li>• 皮質または白質:T2/FLAIR 高信号 or</li> <li>• 同側尾状核頭:高信号または萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 進行性一側焦点性皮質萎縮</li> </ul>
組織		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 活性化ミクログリアと反応性グリオースを示す T 細胞優位の脳の炎症</li> <li>• 多数の脳実質内マクロファージ</li> <li>• B 細胞の浸潤がない</li> </ul>
診断	A の3項目すべて	B の3項目のうち2つ

鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

一側性のもてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側けいれん片麻痺てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

<診断のカテゴリー>

表の Part A のうちの 3 項目すべてを満たすか、Part B の 3 項目のうち 2 項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。

## <参考所見>

### A 症状

1. 焦点性の発作(部分発作):比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴。
2. Epileptia partialis continua (EPC): I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとして見られることが多いが、顔面や舌に見られることもある。
3. 一側半球障害:片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:発病から1年以内のMRIでは、FLAIR高信号病変(6/9例)を認めることが多いが、明らかなMRI病変を認めない症例(2/9例)もある(13)。全経過で見ると萎縮性病変は80%以上に、T2強調画像やFLAIR画像での高信号病変も80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独>(皮質+皮質下白質)>白質単独>(皮質+白質)の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。ラスムツセン脳炎は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も20%程度に認められる。
3. 生理学的所見:脳波所見では発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。
4. 病理所見:脳生検はあまり行われませんが、手術時の組織検索で活性化ミクログリアと反応性グリオースを示すT細胞優位の脳の炎症所見があり、多数の脳実質内マクロファージ、B細胞の浸潤がないことを特徴とする。
5. 髄液検査:一般検査では細胞数は初期に増加するが、その後は正常範囲のことが多い。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる。髄液中のGranzyme Bは有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液IFN $\gamma$ 、IL-12も初期に高値となる。髄液TNF $\alpha$ は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。髄液GluR3抗体、GluN2B( $\epsilon$ 2、NR2B)抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluRN2B抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

### C 遺伝学的検査

1. CTLA4 遺伝子、PDCD1 遺伝子の SNP の検索

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 152 PCDH19 関連症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

正常または軽度の運動発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し(日に何度も繰り返す)、以降もしばしば発熱などに伴い頑固な発作群発を繰り返す疾患である。発症後は、しばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

#### 2. 原因

X染色体長腕 Xq22.1 に存在する PCDH19 遺伝子の異常。これまでに点変異(部位はエクソン 1 に集中)、遺伝子欠失が同定されている。なお、変異保因男性は基本的に健常となる。

#### 3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。1回の発作持続時間は短い(日に何度も繰り返し(発作群発)、各群発は日～週単位持続する。発作型は焦点性発作や全身けいれん(強直、強直間代)が主体で、ミオクロニー・欠伸・脱力発作や 15 分以上遷延する発作は稀である。発作頻度は患者により多様であるが、多くは幼児期までが月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後には寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

#### 4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。発作群発の抑制には、しばしばベンゾジアゼピン系薬剤が有効である。

#### 5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害(軽度～重度)や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(PCDH19 遺伝子異常によるが、PCDH19 の正確な機能や、疾患発症の機構は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(てんかん発作に対する対象療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(てんかん発作はしばしば10歳台まで出現し、その後も知的障害・行動異常などが残存する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)

研究分担者 福岡大学小児科 主任教授 廣瀬伸一

## <診断基準>

確定診断された例を対象とする。

### PCDH19 関連症候群の診断基準

A 症状(下記の特徴、特に 1~5 を満たす場合、本症を疑う)

1. 女児
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体。
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、健常男性を介した女性間の遺伝は特徴的。
7. 知的障害、種々の精神神経症状(自閉、多動など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。
2. 頭部 CT/MRI は基本的に正常(軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。)
3. 生理学的所見:発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には SCN1A 遺伝子異常に伴う Dravet 症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D 遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で変異を同定

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状および B の 3 から本症を疑い、D の遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 153 難治頻回部分発作重積型急性脳炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)) は極めて難治かつ頻回の焦点発作を特徴とする原因不明の疾患である。我が国で最初に確立された疾患概念であり、従来は「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(粟屋、福山型)」の名称が用いられてきた。Febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES)、New onset refractory status epilepsy (NORSE) 症候群とほぼ同義である。長期間にわたり痙攣が持続して重篤な状態が持続するため人工呼吸管理を含めた集中治療が長期に及び、また、神経学的予後も不良である。

#### 2. 原因

詳細は不明であるが、中枢神経系の炎症が発症に関与する特殊なてんかんと推定されている。

#### 3. 症状

発熱に伴い痙攣で発症する。痙攣の頻度は徐々に増加して1～2週間でピークに達し、群発型痙攣重積の状態に至る。痙攣の発作型は眼球偏位や顔面間代が多く、個々の痙攣の持続は短い。急性期には5～15分間隔で規則的に反復する。他に意識障害、精神症状、不随意運動などを伴うことがある。このためICUで長期間にわたる集中管理を必要とする。ピークを過ぎると痙攣の頻度は徐々に低下するが、消失することなく難治てんかんに移行する。高い確率で知的障害を、重症例では痙性四肢麻痺など最重度の運動障害を伴う。

#### 4. 治療法

痙攣抑制のため抗てんかん薬が用いられるが、痙攣は極めて難治で通常の抗てんかん薬に不応性である。ピーク時にはバルビタール製剤の大量持続静注により脳波をバーストサプレッションの状態に保つ必要があり、人工呼吸管理や昇圧剤の投与を要する場合が多い。急性期以降はフェノバルビタール、ゾニサミド、レベチラセタム、臭化カリウム等の薬剤により発作が減少する例がある。免疫調整療法の効果は不明である。

#### 5. 予後

難治てんかんのため終生にわたり痙攣が持続し、知的障害、運動障害を伴う。突然死をきたす例があり生命予後も不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人
2. 発病の機構  
不明(中枢神経系の炎症が発症に関与する特殊なてんかんである可能性。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗てんかん薬による対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(長期にわたり難治てんかんが持続し、知的障害を伴う。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究」

研究代表者 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 主席研究員 佐久間 啓

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準

#### A 症状

- 1) 発症時(痙攣増悪時)の発熱
- 2) 顔面を中心とする焦点発作(眼球偏位・顔面間代・無呼吸など)
- 3) 群発型痙攣重積(15分に1回以上)
- 4) 痙攣の著しい難治性(バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする。)
- 5) 慢性期のでんかん(発症後6ヶ月以降も継続するくりかえす発作)

#### B 検査所見

- 1) 髄液細胞数上昇
- 2) 髄液中ネオプテリン・インターロイキン6などの炎症マーカーの高値
- 3) 発作間歇時脳波で周期性の放電
- 4) 発作時脳波(長時間記録)で周期的な発作の出現パターン
- 5) 脳MRIで海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常
- 6) 慢性期の大脳皮質の萎縮

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウイルス性脳炎, その他のウイルス関連急性脳症(痙攣重積型脳症など), 自己免疫性脳炎(急性辺縁系脳炎, 抗 NMDA 受容体脳炎), 代謝性疾患, 脳血管炎, その他のてんかん(Dravet 症候群, PCDH19 関連てんかんなど)

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち5項目全て+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち4項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち4項目以上+Bのうち1項目以上を満たすもの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

## 155 ランドウ・クレフナー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作(片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作)を生じ、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に、広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

#### 2. 原因

本疾患の 30-60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については、現時点において、直接に本疾患との関連が明らかになった遺伝子はない。

#### 3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

##### 1) 臨床発作型

発作は、焦点性運動発作と、転倒につながることもある頻回の脱力あるいは強直性の要素をもつ非定型欠神発作、陰性ミオクローヌスである。

##### 2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化(多動、攻撃性、衝動性)、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの(ランドウ・クレフナー症候群)がある。

#### 4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬(バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミンド)やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

#### 5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 400 人
2. 発病の機構  
不明（先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症療法のみ。）
4. 長期の療養  
必要（運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり。）
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

## <診断基準>

### 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症および関連症候群の診断基準

#### 1) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

##### A 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、行動障害(多動、攻撃性、衝動性など)がみられる。

##### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的な所見なし
2. 画像検査:MRIにて多様な病変がみられることあり
3. 生理学的検査:脳波で、徐波睡眠(non-REM)期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合(棘徐波の出現持続時間 / non-REM 睡眠時間)が高い(50%以上)。
4. 病理検査:特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査:運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

##### C 鑑別診断

中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん(BCECT)、レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

##### D 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。*SRPX2*、*ELP4*、*GRIN2A* が関連するとの報告がある。

##### E 診断のカテゴリー

小児期の患者で A 症状のうち 1 項目以上あれば診断を疑い、B 検査 3、5 双方を満たす場合に確定する。

#### 2) ランドウ・クレフナー症候群

##### A 症状

1. 発症前の発達は正常。
2. 聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね 2~10 歳)に発症。
3. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は 70-80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

##### B 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性

棘徐波が持続して、徐波睡眠期の 85%以上を占めることもある。

2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

#### C 鑑別診断

中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

#### D 診断のカテゴリー

発達が正常な児童に A 症状 2、3 を認め、B 検査 1 で確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

- 判定に当たっては以下のことを考慮する。
- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 156 レット症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1966年 Andreas Rett（ウィーンの小児神経科医）により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。治療法は現時点では対症療法のみである。原因遺伝子は Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2) である。MECP2 の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない。

#### 2. 原因

本症の原因遺伝子として Xq28 に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2) がみつかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の 80-90% に MECP2 の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例では CDKL5、FOXG1 の変異がみついている。

#### 3. 症状

本症の発症は乳児期早期にあり、睡眠、筋緊張の異常、姿勢運動の異常、ジストニア、側弯、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することを特徴とする。乳児期から、日中の睡眠時間が長く、外界からの刺激に対する反応に欠けることがある。運動発達は寝返りの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れることが多く、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特異的な手の常同運動が出現する。発症早期の情動異常は自閉症との類似性があり、乳児期後半から知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈することが多い。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には小頭を呈することが多い。てんかん発作、特異な呼吸を呈してくることもある。小児期から思春期にかけて、突然死の発生も知られている。

#### 4. 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害に対す種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものはない。側弯が進行した場合、側弯矯正の手術が行われることがある。

#### 5. 予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎などの合併症による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究」  
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### レット症候群の診断基準

#### A 主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
2. 音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
3. 歩行異常：歩行障害、歩行失行。
4. 手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

#### B 典型的レット症候群診断のための除外基準

1. 明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症などによる脳損傷）。
2. 生後 6 ヶ月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

#### C 非典型的レット症候群診断のための支持的症状

1. 覚醒時の呼吸異常
2. 覚醒時の歯ぎしり
3. 睡眠リズム障害
4. 筋緊張異常
5. 末梢血管運動反射異常
6. 側弯・前弯
7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

#### D 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、広汎性発達障害などの自閉症スペクトラム障害

#### E 遺伝学的検査

1. MECP2 遺伝子変異
2. CDKL5 遺伝子検査
3. FOXP1 遺伝子検査

Definite:以下のいずれかを満たす場合。

典型的レット症候群の診断要件:Aのすべての項目+Bのすべての項目を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。

非典型的レット症候群の診断要件:Aのうち2項目以上+Bのすべての項目を満たすこと+Cのうち5項目以上を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。

Probable:Aのうち2項目以上。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 157 スタージ・ウェーバー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、脳内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン母斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺などが問題となる。

#### 2. 原因

胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられているが、その原因が不明。

近年、*GNAQ* 遺伝子の変異が報告されたために、何らかの遺伝子異常が推定されている。しかしながら、*GNAQ* 遺伝子の変異は軟膜血管腫の発生に関連するものと考えられ、スタージ・ウェーバー症候群の特徴である皮質静脈の形成不全を説明し得るものではない。

#### 3. 症状

脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、片麻痺の出現および緑内障が問題になる。難治性てんかんは約 50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療が考慮される。10~20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。精神発達遅滞は約 50~80%に見られ、てんかん発作の重症度および血管腫の範囲に比例する。血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。緑内障は静脈血のうっ滞のために眼圧が上昇すると考えられ、血管腫が前方に位置する例では失明などが問題となる。

#### 4. 治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50~60%の症例で効果が認められる。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除が行われる。広範に血管腫の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の血管腫による難治性てんかんに対しては多脳葉切除(離断)術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺することがある。

顔面の血管腫に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障には内科的および外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

#### 5. 予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な血管腫をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

年間 50,000～100,000 出生に 1 人と推定されている。本邦では、年間 10～20 人の発生で、成人まで加えると約 1,000 人が存在すると考えられる。

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療および外科治療が行われている。)

4. 長期の療養

必要(てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知的障害が約 80%の例でみられる。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)

研究分担者 順天堂大学 脳神経外科 准教授 菅野秀宣

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

#### A 症状

1. てんかん
2. 精神運動発達遅滞
3. 片頭痛
4. 顔面血管腫
5. 緑内障

#### B 検査所見

##### 1. 画像検査所見

MRI:ガドリニウム増強において明瞭となる軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT:脳内石灰化

SPECT: 軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 軟膜血管腫部位の糖低代謝

##### 2. 生理学的所見

脳波: 患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

#### C 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

#### D 遺伝学的検査

*GNAQ* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

以下のいずれかの場合に確定診断される:

- 1) 出生時より A4、2 歳までに A5 を認め、さらに B1 を認める場合
- 2) A4、A5、B1 のいずれかを満たし、遺伝子変異を有する場合

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 158 結節性硬化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

結節性硬化症(TSC)は、原因遺伝子 TSC1、TSC2 の産生蛋白であるハマルチン、チュベリンの複合体の機能不全により、下流のマンリアンターゲットオブラパマイシン(mTOR)の抑制がとれるために、癲癇や精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎血管筋脂肪腫、LAM、顔面の血管線維腫などの過誤腫を全身に生じる疾患である。

#### 2. 原因

結節性硬化症は9番の染色体上にある TSC1 遺伝子か 16 番の染色体上にある TSC2 遺伝子の異常によっておこる遺伝病で、常染色体優性遺伝と呼ばれる遺伝形式をとる。

TSC1 遺伝子、TSC2 遺伝子はそれぞれハマルチン、チュベリンと呼ばれる蛋白質をつくる。ハマルチン、チュベリンはそれぞれの作用と同時に共同でその下流にある mTORC1 を抑制している。従って TSC1 遺伝子、TSC2 遺伝子の異常によりそれぞれがつくるタンパク質が異常になると mTORC1 の抑制がうまくいかずに、mTORC1 が活性化される結果次に示すような種々の症状が出現すると考えられている。

#### 3. 症状

結節性硬化症の症状はほぼ全身にわたり、各症状の発症時期、程度も種々である。胎生期から乳児期に出現する心臓の横紋筋腫、出生時より認められる皮膚の白斑、乳幼児期から出現するてんかん、自閉症、精神発達遅滞、顔面の血管線維腫、乳児期から幼児期にかけて問題になることの多い脳腫瘍、眼底の過誤腫、小児期から思春期に著明になる腎の血管筋脂肪腫や嚢腫。20歳以上の特に女性に問題となる肺 LAM や肺の MMPH、さらに 40 代以降に増加する消化管の腫瘍や子宮の病変などがある。その他爪囲線維腫やシャグリンパッチ、歯のエナメルピッチングや骨硬化像、肝の腫瘍や卵巣腫瘍などもしばしば認められる。合併症として、脳の腫瘍、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し(SEGA)モンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。血管成分の多い腎の血管筋脂肪腫が増大すると、時に破裂を引き起こすことがある。また、腫瘍が増大してくると、時に悪性化が生ずることもある。肺 LAM の為に気胸を繰り返すことがある。

#### 4. 治療法

現在確立されている治療法は殆どが対症療法である。てんかんに対しては抗癲癇薬や時に病巣の外科的切除が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対しては TAE(経動脈塞栓術)、や外科手術による切除、皮膚の腫瘍に対してはレーザー、液体窒素を用いた冷凍凝固術や外科手術を行う。脳腫瘍に対しては手術または薬物療法(mTOR 阻害剤)、腎腫瘍に対しては薬物療法(mTOR 阻害剤)、カテーテル治療(動脈塞栓術)または手術が行われる。肺 LAM に対してはホルモン療法などが試みられるが確立された方法はない。

## 5. 予後

神経症状は社会生活を送るのに大きな問題となる。腎腫瘍や肺 LAM は重度になると生命予後に関与することが多い。何れの症状に対する治療法も対症療法であり現時点では根本的な治療がないため、生涯にわたる加療が必要となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 4,000～12,000 人

#### 2. 発病の機構

不明（遺伝子異常によるが、各症状の発症のメカニズムは不明である。）

#### 3. 効果的な治療方法

未確立（腫瘍の外科的切除や薬物による対症療法はあるが、根本的な治療方法は未確立である。）

#### 4. 長期の療養

必要（遺伝子異常で発症し、治療法が無いため、生涯疾患が持続する。）

#### 5. 診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

#### 6. 重症度分類

研究班で作成した重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織 千佳子

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

#### (1) 遺伝学的診断基準

*TSC1* または *TSC2* 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、*TSC1* または *TSC2* タンパクの機能を不活化したり(例えば out-of-frame 挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる(例えば大きなゲノム欠失)ことが明らかな変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の 10~25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

#### (2) 臨床的診断基準

##### A. 大症状

1. 脱色素斑(長径 5mm 以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3つ以上)または前額線維性局面
3. 爪線維腫(2つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線<sup>\*1</sup>
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ管平滑筋腫症<sup>\*2</sup>
11. 腎血管筋脂肪腫(2つ以上)<sup>\*2</sup>

## B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩(3つ以上)
3. 口腔内線維腫(2つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

## C. 注釈

- \*1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。
- \*2 肺リンパ管平滑筋腫症と腎血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

### <診断のカテゴリー>

Definite: 臨床的診断基準のうち大症状2つ、または大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable: 大症状1つ、または小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

<重症度分類>

重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

グレード		0	1	2	3
症状					
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり(単発かつ径1cm 未満)	SEGA あり(多発または径1cm 以上)
	てんかん	なし	あり(経過観察)	あり(抗てんかん薬内服治療)	あり(注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす(治療が必要)	社会生活に著しい支障をきたす(治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャーグリン				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり(経過観察)	あり(心臓脈管薬内服治療)	あり(注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし		あり(単発かつ径3cm 未満)	あり(多発または径3cm 以上)
	腎嚢胞				
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要(酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	あり(治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫。PEComa	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピットイング	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 159 色素性乾皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

色素性乾皮症は、日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する遺伝疾患である。A～G 群、V(バリエーション)型の8つのサブグループに分けられ、タイプにより様々な神経症状を来すこともある全身疾患である。

#### 2. 原因

現在 A～G 群、V 型の全ての原因遺伝子が判明している。A～G 群の遺伝子は、紫外線によって生じた DNA 損傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V 型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの遺伝子の欠損により、傷をもった遺伝子が増えてしまうことにより、発癌に至ると考えられている。しかし、強い日焼け症状の出現、多形皮膚萎縮についての発症機序は不明である。また合併する神経症状の出現の理由も不明である。

表 1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (D <sub>0</sub> ) (J/m <sup>2</sup> )
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPB/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	- ~ +	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

#### 3. 症状

各群によって症状は異なる。本邦で最も多い A 群では、乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10歳頃から皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、3歳頃から出現し、20歳ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も5-6歳ころから現れる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

#### 4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立されておらず、皮膚科、小児科・神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、歯科、泌尿器科など多診療科の医師がチームを組んで、遮光指導、皮膚がんチェック、補聴器装用、リハビリ指導などの患者ケアにあたる。家庭、学校を含め日常生活空間で窓ガラスに紫外線カットフィルムを貼る。外出時には、帽子、衣類、サンスクリーン剤による徹重な遮光を行なう。個々の皮膚がんはステージ、発症部位、個数等に応じて外科的切除、抗がん剤の外用などを選択する。

#### 5. 予後

生命予後を決めるのは神経症状であるが、遮光が適切に行なわれなければ全患者が若年で皮膚がんを発症するため、生涯にわたる遮光を余儀なくされ、QOL は著しく低下する。診断が遅かった症例では、顔面の皮膚がんの断続的な外科的切除を強いられ、整容面でも QOL は著しく低下する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300～600 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみで、根本的な治療法は未確立である。)
3. 長期の療養  
必要(症状は進行性で、生涯治療継続が必要。)
4. 診断基準  
あり(研究班作成/日本皮膚科学会に承認を申請中。)
5. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類でステージ2以上を対象とする

#### ○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織 千佳子

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 色素性乾皮症の診断基準

#### A 症状

1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状(年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑:皮膚萎縮、毛細血管拡張などをともなう事もある)小児期から露光部(顔面・手背・頸部・耳介)に限局して広範囲に30個以上の色調が不均一で大小不同の茶褐色か黒褐色の色素斑が生じる)。
2. 臨床的光線過敏の急性期症状(注)→サンバーン様皮疹(健常人が日焼けしない量の紫外線により水疱形成を伴う高度の浮腫性紅斑を生じ、炎症のピークが3-4日後となる。)
3. 50歳以前に露光部の皮膚がん(基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など)が多発する。
4. 原因不明の進行性脳・神経障害(難聴・歩行障害など)

注)日光曝露後の高度の日焼けで、以下の様な特徴を持つ

健常人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線線量で日焼けを起こし、健常人では見られない様な、高度の炎症性浮腫、水疱形成を来す事、日焼けの発現のピークが遅れ、日光曝露後4日目くらいがピークとなり、消退するのに10日くらいかかるなど。

#### B 検査所見

1. 末梢神経障害(深部腱反射の低下、末梢神経伝導検査での異常)
2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見(紫外線致死感受性試験で高感受性、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下)
3. 患者細胞での紫外線感致死高感受性、または、カフェイン存在下での感受性増強
4. 聴力障害(聴性脳幹反応での I-II 波の異常、オーディオグラムでの聴力レベルの低下)

#### C 鑑別診断

ポルフィリン症、遺伝性対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

#### D 遺伝学的検査

1. XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

definite XP:

- (1) A の症状を認める、または家族内発症から疑い、遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合
- (2) A 症状の1、2、3、のいずれかがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

probable XP

- (1) A 症状の4のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
- (2) A 症状の1、2、3、の全てを満たす場合

possible XP

- (1) A 症状の4のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復しない、もしくは遺伝的相補性試験未実施の場合
- (2) A 症状の1、2の全てを満たす場合
- (3) A 症状の1、2のいずれかのみを満たすが、同様症状を呈する疾患が否定される場合
- (4) A 症状の1、2、3、4のいずれかを満たし、同朋が XP と診断されている場合

## <重症度分類>

ステージ2以上を対象とする。

### XP 重症度評価のための指標

#### 皮膚症状(D)スコア

異常なサンバーン:0. なし、3. あり

雀卵斑様皮疹:0. なし、1. 軽度(鼻梁部から頬部のみ)、2. 中等度(顔面の広い範囲に拡大)、  
3. 重度(顔面の広い範囲に加えて頸、肩にも拡大)

皮膚癌:0. なし、2. あり(単発)、3. あり(多発)

#### 皮膚外症状(N)スコア

聴力:0. 正常、1. 低下(補聴器なし)、3. 低下(補聴器必要)

移動:0. 障害なし、2. 歩行障害、3. 車いす、4. ねたきり

知的機能:0. 正常、1. 障害あり、3. 日常生活困難

嚥下・呼吸機能:0. 正常、2. 時にむせる、3. 嚥下困難・呼吸困難、4. 気管切開・胃瘻

### 皮膚症状重症度スコア

D1 Dスコア0～2:early cutaneous XP

D2 Dスコア3～5:pre-severe cutaneous XP

D3 Dスコア6～:severe cutaneous XP

### 皮膚外症状重症度

N(0): no neurological symptoms

N1 Nスコア0:early neurological XP

N2 Nスコア1～4: progressing neurological XP

N3 Nスコア5～: advanced neurological XP

### XP 重症度分類

ステージ1:D1+N(0)

ステージ2:D2+N(0) D1+N1

ステージ3:D3+N(0) D1+N2 D2+N1

ステージ4:any D+N3、D3+any N

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続す

ることが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 160 先天性魚鱗癬

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性魚鱗癬は、先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患。出生時、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われている。

先天性魚鱗癬は、以下の4細分類を含む概念である。

細分類1: ケラチン症性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬(優性・劣性)、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む。)

細分類2: 道化師様魚鱗癬

細分類3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬(先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む)

細分類4: 魚鱗癬症候群(ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID(keratitits-ichthyosis-deafness)症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID(ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD(congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünemann-Happle症候群を含む)

#### 2. 原因

皮膚最表面の表皮を作っている細胞(表皮細胞)の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚バリアの形成障害により、皮膚表面の角層が著明に厚くなることによる。

#### 3. 症状

胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲で皮膚表面が非常に厚い角質物質に覆われる。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。

#### 4. 治療法

根治療法はない。皮膚には、保湿剤やワセリン等の外用による対症療法を行う。重症例では、新生児期は、輸液・呼吸管理、正常体温の維持、皮膚の感染のコントロール等の保存的治療を行う。新生児期からのレチノイド全身投与療を行うこともある。

#### 5. 予後

ごく一部の重症例で新生児期、乳幼児期の死亡例があるものの、基本的には生命予後は良好である。学童期に至るまでに症状が軽快する例もあるが、多くの症例で生涯にわたり症状は持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常等による。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(ほとんどの症例で終生症状は持続する。)
5. 診断基準  
研究班作成の診断基準あり。
6. 重症度分類  
魚鱗癬重症度スコアシステム等を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

先天性魚鱗癬は、以下の4細分類を含みそれぞれ後述の疾患を包含する。

細分類 1: ケラチン症性魚鱗癬 (表皮融解性魚鱗癬 (優性・劣性)、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む。)

細分類 2: 道化師様魚鱗癬

細分類 3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬 (先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む。)

細分類 4: 魚鱗癬症候群 (ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID (keratitis-ichthyosis-deafness) 症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects) 症候群、Conradi-Hünemann-Happle 症候群を含む)

## 先天性魚鱗癬の診断基準

先天性魚鱗癬は、皮膚最表面の表皮を作っている細胞(表皮細胞)の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚のバリア機能が障害されることにより、胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、出生時、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われる疾患である。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。

診断に際して重要な臨床所見と検査所見、鑑別すべき疾患を以下に示す。

## <主症状、および、主要検査所見>

A. 臨床的に、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲の皮膚が厚い角質物質で覆われている。

B. 皮膚病理検査にて表皮角層の肥厚を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

後天性魚鱗癬、皮膚リンパ腫、尋常性魚鱗癬等の出生時・新生児期に症状を認めない遺伝性魚鱗癬、魚鱗癬以外の疾患に続発する紅皮症

D. 遺伝学的検査所見

病因として、ABCA12、TGM1、ALOX12B、ALOXE3、CYP4F22、NIPAL4、PNPLA1、CERS3、KRT1、KRT10、KRT2、ALDH3A2 (FALDH)、ABHD5 (CGI-58)、SUMF1、SPINK5、ERCC2、ERCC3、GJB2、STS、MBTPS2、EBP、NSDHL のいずれかの遺伝子の変異を有する。

#### <参考症状>

1. 眼瞼外反
2. 口唇の突出開口
3. 耳介の変形
4. 皮膚の亀裂
5. 手指の拘縮
6. 難聴(KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群でみられる。)
7. 痙性四肢麻痺(シェーグレン・ラルソン症候群でみられる。)
8. 精神発達遅滞(シェーグレン・ラルソン症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、毛包性魚鱗癬でみられる。)
10. アトピー性皮膚炎様症状(ネザートン症候群でみられる。)
11. 脱毛、乏毛、毛髪異常(KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群でみられる。)
12. 角膜炎(KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群でみられる。)
13. 羞明(毛包性魚鱗癬でみられる。)
14. 骨格異常(CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünemann-Happle 症候群でみられる。)
15. 歯牙の異常

#### <参考検査所見>

1. 血液・生化学的検査所見
  - 1) 肝機能障害(ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症でみられる。)
  - 2) 高IgE血症(ネザートン症候群でみられる。)
  - 3) 末梢血顆粒球系の細胞内の脂質滴 (Jordan's anomaly) (ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症でみられる。)
2. 皮膚病理所見
  - 1) 表皮細胞の錯角化
  - 2) 表皮有棘層上層の顆粒変性(ケラチン症性魚鱗癬でみられる。)
  - 3) 真皮浅層の炎症性細胞浸潤

#### <診断のカテゴリー>

Definite (確定診断例): Aおよび B を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable (臨床的にほぼ確定症例): Aおよび B を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible (疑診例): Aおよび B を満たすもの

### <重症度分類>

以下に示す重症例を対象とする(詳細はさらに後述)。

1. 魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで判定した重症例。

- 1) 軽症: 25点未満、
- 2) 中等症: 25点以上 36点未満
- 3) 重症: 36点以上

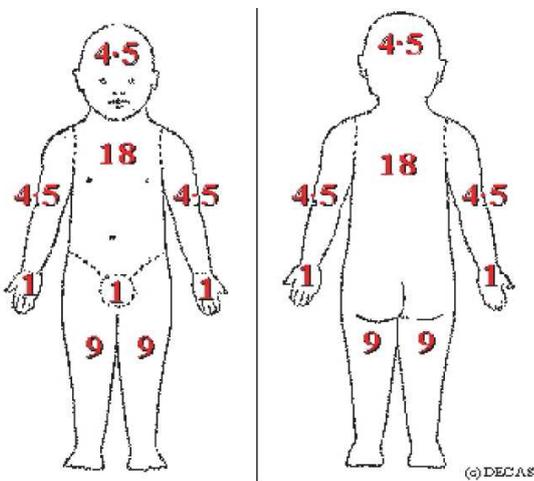
2. 細分類1のケラチン症性魚鱗癬で、水疱形成が著しく、水疱、びらんが体表面積の5%以上を占める症例、および、細分類2の道化師様魚鱗癬の症例(出生時からほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、重篤な眼瞼の外反、口唇の突出開口が見られる)の場合は、重症例とする。

3. 他臓器病変併存例

皮膚以外の臓器に日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合(感音性難聴、視覚障害、痙性四肢麻痺、四肢の短縮、骨格異常、精神発達遅滞、重症肝障害、肝硬変)も、重症例とする。

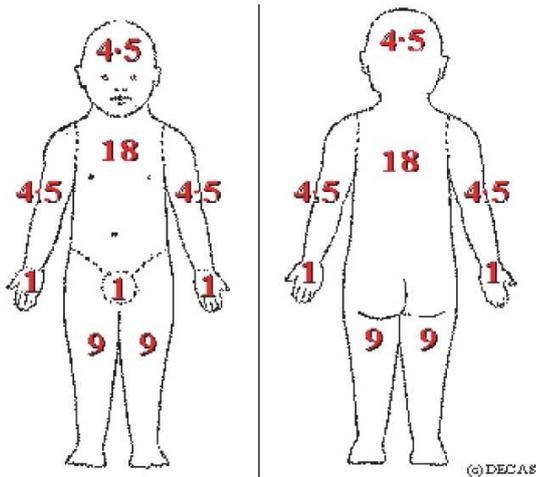
### 1. 魚鱗癬重症度スコアシステム

(a) 鱗屑を認める範囲



範囲: A= % (0~100%)

(b) 紅班を認める範囲



範囲: B= % (0~100%)

(c) そう痒 VAS スコア(最近3日間の平均) C= (0~10)

0(かゆみなし) \_\_\_\_\_ 10(想像できる最高のかゆみ)

(d) 皮膚の痛み VAS スコア(最近3日間の平均) D= (0~10)

0(痛みなし) \_\_\_\_\_ 10(想像できる最高の痛み)

(e) 以下の10種の症状の重症度スコアの合計 E= (以下の10項目のスコアの合計点; 0~60)

(1) 鱗屑:体

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(2) 鱗屑:頭

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(3) 掌蹠の角化

- 0: なし
- 1: 軽度(あまりはっきりしない程度)
- 3: 中等度(はっきりと分かる程度)
- 6: 重度(亀裂を伴う)

(4) 紅班(最も代表的な部位)

- 0: なし
- 1: 軽度
- 3: 中等度
- 6: 重度

(5) 皮膚の亀裂(掌蹠は除く)

- 0: なし
- 1: 亀裂はあるが、痛みはない。(1カ所のみ)
- 3: 亀裂はあるが、痛みはない。。。 (数カ所)
- 6: 痛みを伴う亀裂がある。(1カ所、あるいは、数カ所)

(6) 硬直:手

- 0: なし
- 1: 片手の2本の指には硬直あり。
- 3: 片手の全ての指に硬直あり。
- 6: 両手に硬直あり。

(7) 硬直:足

- 0: なし
- 1: 片足の2本の趾には硬直あり。
- 3: 片足の全ての趾に硬直あり。
- 6: 両足に硬直あり。

(8) 機能障害

- 0: なし
- 1: 頸部の回旋、前屈の障害
- 3: 内側へ湾曲した肩
- 6: 上肢、あるいは、下肢の機能障害(部位はどこでも良い。)

(9) 眼瞼

- 0: 眼瞼外反を認めない。
- 1: 上眼瞼、あるいは、下眼瞼のみの眼瞼外反がみられる。
- 3: 眼瞼閉鎖不全あり(瞼が閉じることができない): 細い隙間が常に開いている。
- 6: 眼瞼閉鎖不全あり(瞼が閉じることができない): 広い隙間が常に開いている。

(10) 口(口角の亀裂は除く。)

- 0: 魚鱗癬の影響はない。
- 1: 軽度の口唇の突出開口(口唇の外反)を認める。
- 3: 特徴的な口唇の突出開口(口唇の外反)を認める。
- 6: 開口制限がある。(口を十分に開くことが出来ない。)

魚鱗癬重症度スコアシステム: 最終スコア=A/10 + B/10 + C + D + E = (0~100点)

2. 水疱形成が著しい場合、および、道化師様魚鱗癬の場合は、重症例とする。

(1)水疱形成が著しい場合とはケラチン症性魚鱗癬において、体表面積のおよそ5%以上に水疱形成を認める場合である。

(2)道化師様魚鱗癬は、出生時よりほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、重篤な眼瞼の外反、口唇の突出開口が見られるという特徴を持つ。

### 3. 他臓器病変併存例

以下(1)～(5)のいずれかを満たす場合を対象とする。

(1)聴覚障害： 70dB以上の感音性難聴(良聴耳で判断)

(2)視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満

(3)精神発達遅滞： IQ70未満

(4)肝障害： Child-Pugh分類で、クラスBに該当する場合

<Child-Pugh 分類>

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度 (I・II)	昏睡 (III以上)
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dℓ超	2.8～3.5 g/dℓ	2.8g/dℓ未満
プロトロンビン時間	70%超	40～70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0 mg/dℓ未満	2.0～3.0 mg/dℓ	3.0 mg/dℓ超

Child-Pugh 分類クラス	Child-Pugh 合計スコア
クラス A (軽度)	5～6点
クラス B (中等度)	7～9点
クラス C (重度)	10～15点

(5)四肢麻痺などの運動障害： Barthel Indexで85点以下

○機能的評価: Barthel Index

85点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0

4	トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
		部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
		全介助または不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助または不可能	0
6	歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
		45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 161 家族性良性慢性天疱瘡

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー病)は、常染色体優性遺伝を示す先天性皮膚疾患で、生下時には皮膚病変はなく青壮年期に発症することが多い。腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に小水疱やびらん、痂皮を形成するが、より広範囲に皮膚病変を形成することもある。通常、予後良好な疾患であるが、夏季に悪化し、紫外線曝露や機械的刺激、二次感染が増悪因子になることがある。病理組織学的には、表皮基底層直上から上層の棘融解が特徴的である。責任遺伝子は ATP2C1 である。

#### 2. 原因

本症の責任遺伝子である ATP2C1 遺伝子は、ゴルジ体膜上の secretory pathway calcium -ATPase 1 (SPCA1) というカルシウムポンプをコードする。SPCA1 は Ca や Mg をゴルジ体へ輸送する機能を持ち、細胞質およびゴルジ体のホメオスタシス維持に関与している。ダリエ病と同様に常染色体優性遺伝する機序として、カルシウムポンプ蛋白の遺伝子異常によってハプロ不全が起こり、正常アレル由来遺伝子産物の発現が更に低下し生じるとされるが、細胞内カルシウムの上昇と皮膚病変の関係は明らかではなく、表皮細胞内に水疱を形成する機序も明らかにされていない。

#### 3. 症状

生下時には皮膚病変はなく、青壮年期になると腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などの間擦部を中心に、小水疱やびらんを生じ、症状は慢性に経過する。温熱・紫外線・機械的刺激・感染などが増悪因子となる。ときに、より広範囲に皮膚病変が拡がることもあり、胸部・腹部・背部などに拡大する。また、夏季に増悪し、冬季に軽快する傾向がある。発汗時に増悪する。しばしば、皮膚病変部に、ヘルペスウイルスや細菌感染を合併する。広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。合併症として、皮膚症状に細菌・真菌・ウイルスなどの感染症を併発することがある。皮膚病変の癌化は認められない。しかしながら、皮膚病変が広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。高度の湿潤状態の皮膚病変では、ときに、悪臭を呈することがある。全身の細胞の細胞内カルシウムの上昇が存在する可能性があるが、他臓器病変は一般的に認められない。

#### 4. 治療法

局所のステロイド軟膏や活性型ビタミン D3 軟膏外用やレチノイド、免疫抑制剤などの全身療法が文献的に使用されているが、効果に一定の知見はない。対症療法が主体であり、根治療法は見出されていない。二次的な感染症を生じたときには、抗真菌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬を使用する。最近、異常な変異部を取り除くように mutation read through を起こさせる治療として、suppressor tRNA による遺伝子治療やゲンタマイシンなどの薬剤投与が試みられている。

## 5. 予後

長期にわたり皮膚症状の寛解・再燃を繰り返す事が多い。比較的長期間の寛解状態を示すことや、加齢に伴い軽快傾向がみられるものもある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明(ATP2C1 遺伝子が責任遺伝子として同定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(寛解・再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

### ○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本 隆

## <診断基準>

確診例を対象とする。

### 家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー)診断基準

#### I. 診断基準項目

##### A. 臨床的診断項目

###### 1. 主要項目

- a. 頸部や腋窩、鼠径部、肛囲などの間擦部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面を形成する。  
皮疹部のそう痒や肥厚した局面に生じた亀裂部の痛みを伴うこともある。
- b. 青壮年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する。  
20～50歳代の発症がほとんどである。  
皮疹は数ヵ月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返す。
- c. 常染色体優性遺伝を示す(注:本邦の約3割は孤発例)。

###### 2. 参考項目

- a. 増悪因子と合併症の存在  
高温・多湿・多汗(夏季)、機械的刺激、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染。
- b. その他の稀な症状の存在  
爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変。

##### B. 病理診断項目

1. 光顕上、表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成する。裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。  
ダリエ病で見られる異常角化細胞[顆粒体(grains)]がまれに出現する。  
棘融解はダリエ病に比べて表皮中上層まで広く認められることが多い。
2. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない。

#### II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が、*ATP2C1* の遺伝子検査により確認される。

変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない。

## 2. 診断

確診:以下の1)または2)のいずれかを満たしたものを確診とする。

- 1)臨床的診断項目Aの主要項目1のa～cを全て満たし、かつ病理診断項目Bの1、2の両方を満たすもの。
- 2)臨床的診断項目Aの主要項目1のaを満たすもののうち、病理診断項目Bの1、2の両方を満たし、かつ遺伝子変異陽性のもの。

但し、発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし、後日、増悪・再燃時に明確な所見が得られた時に確診とする。

注) 間擦部に皮疹を生じる脂漏性皮膚炎や乾癬、白癬・皮膚カンジダ症・伝染性膿痂疹・ヘルペスなどの感染性皮膚疾患、乳房外パジェット病、尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、ダリエ病などが除外できるものとする。

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

スコア	皮疹面積 <sup>注1</sup>	皮疹部の症状 <sup>注2</sup> および悪臭	治療 <sup>注3</sup> による改善効果と経過
0	1%未満	なし	軽快（再燃なし）
1	1%以上5%未満	軽度（一時的）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%未満）
2	5%以上10%未満	中等度（頻繁）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%以上）
3	10%以上	重度（常時） 日常・社会生活の障害 <sup>注4</sup>	改善効果なし
	（ 点）	（ 点）	（ 点）

注

- 1) 増悪時の皮疹が体表面積に占める割合（％）。
- 2) 皮疹部の疼痛やそう痒、二次感染によるものを含む。
- 3) ステロイドやダプソン、レチノイドなどによる内服治療および外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む。
- 4) 整容上の問題で身体的、精神的な著しい制約を受ける場合を含む。

上記3項目のスコアの合計点数により判定する。

8点以上：重症

3～7点：中等症

2点以下：軽症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 162 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

表皮基底膜構成タンパクに対する自己抗体(IgG)によって、表皮下水疱をきたす自己免疫性水疱症。全身の皮膚および粘膜に、水疱やびらんを生じる。類天疱瘡には、水疱性類天疱瘡(主に皮膚に症状)と粘膜類天疱瘡(主に粘膜に症状)の亜型が存在する。後天性表皮水疱症は、水疱性類天疱瘡と臨床症状が類似しており、病理学的所見、蛍光抗体法所見から両疾患を鑑別することは困難であり、現時点では同一の疾病として取り扱う。

#### 2. 原因

表皮-真皮間はヘミデスモゾーム構成タンパクと関連分子によって強固に結合しており、その接合を担うタンパクに対し自己免疫反応が生じることで、発症する。水疱性類天疱瘡ではBP180やBP230、粘膜類天疱瘡ではBP180やラミニン332、後天性表皮水疱症ではVII型コラーゲンを標的とする自己抗体が検出され、水疱形成に関与すると考えられている。これら自己抗体が産生される機序は未だ不明である。

#### 3. 症状

水疱性類天疱瘡は高齢者に発症することが多く、体幹四肢などに痒疹を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんが多発する。粘膜疹の頻度は高くないが、約20%の患者は口腔等に水疱やびらんを生じる。粘膜類天疱瘡では主に眼粘膜や口腔粘膜に水疱やびらんが生じるが、咽頭や喉頭、食道、鼻腔内、外陰部、肛門の粘膜が侵されることもある。びらんが上皮化した後に瘢痕を残すことがある。後天性表皮水疱症は、四肢の外力のかかる部位を中心に水疱、びらんを生じることが多いが、水疱性類天疱瘡と鑑別することは困難である。水疱、びらんが上皮化した後に、瘢痕形成や稗粒腫の形成をきたし、爪の脱落が見られることもある。

#### 4. 治療法

重症度により治療方針を決定する。中等症以上では副腎皮質ステロイドの全身投与を要する。症状がコントロールされた後、投与量を緩徐に減量する。難治例では、免疫抑制薬の併用や、血漿交換、ステロイドパルス療法などを要する。

#### 5. 予後

副腎皮質ステロイド全身投与に対する反応は比較的良好であるが、治療抵抗性で難治の場合もある。副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃もしばしばみられ、長期間にわたる治療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 7,100 人(類天疱瘡:約 6,850 人、後天性表皮水疱症:約 250 人)
2. 発病の機構  
不明(表皮基底膜部タンパクに対する自己抗体が検出されるが、その産生が誘発される機構は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法は確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(再燃を繰り返すことが多い。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
BPDAI(Bullous pemphigoid disease area index)を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

「皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本 隆

### <診断基準>

Definite を対象とする。

### 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)の診断基準

#### A 臨床的診断項目

1. 皮膚に多発する、癢痒性紅斑
2. 皮膚に多発する、緊満性水疱およびびらん
3. 口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん

#### B検査所見

1. 病理組織学的診断項目
  - 1) 表皮下水疱を認める。
2. 免疫学的診断項目
  - 1) 蛍光抗体直接法により、皮膚の表皮基底膜部に IgG、あるいは補体の沈着を認める。
  - 2) 蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体(IgG)を検出する。あるいは ELISA(CLEIA)法により、血中の抗 BP180 抗体(IgG)、抗 BP230 抗体(IgG)あるいは抗 VII 型コラーゲン抗体(IgG)を検出する。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

表皮水疱症、虫刺症、蕁麻疹様血管炎、ポルフィリン症、多形紅斑、薬疹、アミロイドーシス、水疱型エリテマトーデス

### <診断のカテゴリー>

Definite: 以下の①又は②を満たすもの

- ①: Aのうち1項目以上かつB-1かつB-2のうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。
- ②: Aのうち1項目以上かつB-2の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

BPDAI を用いて中等症以上を対象とする。

皮膚	びらん／水疱	膨疹／紅斑
部位	点数	点数
頭部・顔面	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
合計	／120	／120

粘膜	びらん／水疱
部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
合計	／120

皮膚：びらん／水疱

- 0点 = なし
  - 1点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹はない
  - 2点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹が1個以上
  - 3点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹はない
  - 5点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹が1個以上
  - 10点 = 4個以上 かつ 長径5cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める
- 注：上皮化した部分は含まない

皮膚：膨疹／紅斑

- 0点 = なし
  - 1点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹はない
  - 2点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹が1個以上
  - 3点 = 4個以上 あるいは 長径10cm以上の皮疹が1個以上
  - 5点 = 4個以上 かつ 長径25cm以上の皮疹が1個以上
  - 10点 = 4個以上 かつ 長径50cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める
- 注：炎症後の色素沈着は含まない

粘膜：びらん／水疱

- 0点 = なし
- 1点 = 1個
- 2点 = 2～3個
- 5点 = 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上
- 10点 = 領域の全体に認める

下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。

① 皮膚：びらん／水疱の合計スコア

- 1. 軽症  $\leq 14$ 点
- 2. 中等症 15～34点
- 3. 重症  $\geq 35$ 点

② 皮膚：膨疹／紅斑の合計スコア

- 1. 軽症  $\leq 19$ 点
- 2. 中等症 20～34点
- 3. 重症  $\geq 35$ 点

③ 粘膜：びらん／水疱の合計スコア

- 1. 軽症  $\leq 9$ 点
- 2. 中等症 10～24点
- 3. 重症  $\geq 25$ 点

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 163 特発性後天性全身性無汗症

### ○ 概要

#### 1. 概要

発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。まれな疾患で発症率は明らかでない。無汗のため、皮膚は乾燥し、時にはコリン性蕁麻疹を合併することもある。また、高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。このため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。無汗症は先天性と後天性に分類され先天性無汗症は先天性無痛汗症、ファブリー病などがある。一方、後天性全身性無汗症の原因はエクリン汗腺の異常、交感神経の異常、自己免疫性疾患、薬剤などによる続発性の発汗障害と原因不明の特発性後天性全身性無汗症に分類されている。特に、特発性後天性全身性無汗症は治療法も確立されてなく治療に苦慮する疾患であった。特発性後天性全身性無汗症は、特発性分節型無汗症と idiopathic pure sudomotor failure (IPSF)などに分類されているが、その病態は明らかにされていない。

#### 2. 原因

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)は血中の IgE が高値で全身性ステロイド投与により軽快することが知られているため、エクリン汗腺のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患である可能性が推測されている。現在、特発性後天性全身性無汗症の病態を解明するためエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリン5(AP5)の動態、発現を分子生物学的に解析することや、AP5の発現レベルの解析、自己抗体を免疫ブロット法で解析するなど電気生理学的手法も用いられた研究が進められている。

#### 3. 症状

発汗の欠如のため、皮膚は常時乾燥し、時には痛みを伴いコリン性蕁麻疹を発症することもある。無汗症の最も大きな問題点は無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもあるため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。

#### 4. 治療法

ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、免疫抑制剤などを行っているが十分に確立されているとは言えず、長期にわたり熱中症を繰り返すことがある。

#### 5. 予後

初期にはステロイドパルス療法で軽快することも多いが、発症後期間が経過している症例では無効のこともある。ステロイドパルス療法で寛解した後も再発の可能性がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約100人～200人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(ステロイドパルス療法)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
温熱発汗試験で重症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立」  
班研究代表者 防衛医大 皮膚科教授 佐藤貴浩

## <診断基準>

### 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の診断基準

A: 明らかな原因なく後天性に非髄節性の広範な無汗/減汗(発汗低下)を呈するが、発汗以外の自律神経症候および神経学的症候を認めない。

B: ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィによる高体温領域が全身の25%以上の範囲に無汗/減汗(発汗低下)がみられる。

#### 参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹(コリン性蕁麻疹)がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎は AIGA に合併することがあるので除外項目には含めない。
4. 病理組織学的所見: 汗腺周囲のリンパ球浸潤、汗腺の委縮、汗孔に角栓なども認めることもある。
5. アセチルコリン皮内テストもしくは QSART で反応低下を認める。
6. 抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性、外分泌腺機能異常がないなどシェーグレン症候群は否定する。

A+Bをもって AIGA と診断する。

## AIGA の鑑別・検査

### 温熱発汗試験:

人工気象室や、簡易サウナ、電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し、無汗部位を観察する。ミノール法<sup>1)</sup>、ラップフィルム法、アリザリン法などを用いると無汗部をより明瞭に評価できる。正常人では 15 分程度の加温により全身に発汗を認める。一方、AIGA では、非髄節性かつ広範に無汗を認めるが、顔面、頸部、腋窩、手掌、足底などはしばしば発汗が残存する。

### 薬物性発汗試験:

AIGA の病巣診断に用いられる。

- ・局所投与: 5%塩化アセチルコリン(オビソート®: 0.05~0.1ml)を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ、5~15 分後までに注射部位を中心に発汗を認める。汗腺障害による AIGA では発汗を認めない。

### 定量的軸索反射性発汗試験(QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests):

アセチルコリンをイオントフォーシスにより皮膚に導入し、軸索反射による発汗のみを定量する試験。AIGA では、発汗が誘発されない。

皮膚生検(光顕・電顕)：

AIGA のうち、特発性純粋発汗不全(IPSF)では光顕上、汗腺に顕著な形態異常を認めないが、汗腺周囲にリンパ球浸潤を認めるときがある。また特発性汗腺不全では汗腺分泌細胞の膨化、角層の過角化などがみられる場合がある。

血清総IgE値測定：

IPSF では血清総 IgE 値が高値の場合がある。

サーモグラフィー：

温熱発汗試験と併せて、サーモグラフィーを施行すると、発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

<重症度分類>

更新時には温熱発汗試験を施行して無・低汗病変部の面積を評価して重症度を評価し、重症以上を対象とする。

項目 スコア	無汗・低汗病変部の面積*
スコア0	25%未満
スコア1	25%以上－50%未満
スコア2	50%以上－75%未満
スコア3	75%以上

軽 度 : 0－1点  
 中等度 : 2点  
 重 症 : 3点

表:AIGAの重症度判定基準

\*: 温熱発汗試験施行時に判定する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 164 眼皮膚白皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

出生時より皮膚、毛髪、眼のメラニン合成が低下ないし消失することにより、全身の皮膚が白色調、青から灰色調の虹彩、視力障害、白から茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。

#### 2. 原因

メラニン合成に関わる遺伝子変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。非症候型の眼皮膚白皮症は7型、症候型の Hermansky-Pudlak 症候群は9型、Chediak-Higashi 症候群、Griscelli 症候群は3型まで原因遺伝子が同定されている。今後さらなる新規遺伝子の同定がなされると予想される。

#### 3. 症状

非症候型・症候型とも全身の皮膚が白色調、青から灰色調の虹彩、矯正不能な視力障害や眼振等の眼症状、そして白から茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。さらに症候型はそれぞれの疾患に随伴する全身症状(出血傾向、免疫不全、神経症状など)があり、さらに中高年に高率に間質性肺炎や肉芽腫性大腸炎を合併する。

#### 4. 治療法

紫外線を遮光したり、サングラスを使用などの生活指導により症状の悪化を予防したり遅らせたりということを行うものの、確立された治療法は全くない。また、症候型ではそれぞれの随伴する症状に対する対症療法を行う。

#### 5. 予後

白色調の皮膚は光発がんを誘発しやすい。また、いくつかの遺伝子多型は悪性黒色腫(非露光部を含む。)の疾患関連遺伝子である。眼症状は網膜の障害により弱視に至りうる。症候型はそれぞれの疾患に随伴する全身症状(出血傾向、免疫不全、神経症状など)があり、それらにより予後が規定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5000 人 (2,800-11,200 人)
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常によるものとされている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(確立された治療法は全くない。)
4. 長期の療養  
必要(発症後、生涯にわたって持続する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて、A. あるいは B. を満たす場合を重症とし、対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### I. 眼皮膚白皮症の診断基準

#### A 症状

(皮膚症状)

1. 皮膚が色白であり、日焼け(tanning)をしない。
2. 生下時より毛髪の色調が白色、淡黄色、黄色、淡い茶色、銀灰色のいずれかである。

(眼症状)

3. 虹彩低色素が観察される。
4. 眼振が観察される。

#### B 検査所見

1. 眼底検査にて、眼底低色素や黄斑低形成が観察される。
2. 視力検査にて、矯正不可能な低視力がある。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

まだら症、脱色素性母斑、尋常性白斑、炎症後脱色素斑

#### D 遺伝学的検査

1. *TYR, P, TYRP1, SLC45A2, SLC24A5, C10orf11, HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN, LYST, MYO5A, RAB27A, MLPH* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: A-1, -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3, -4, B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: A-1, -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3, -4, B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: A-1, -2 と B-1 を満たすもの。

## II. 病型診断(眼皮膚白皮症のうちどの病型であるか)の診断基準

A. 眼皮膚白皮症の診断基準で、Definiteか、Probableであること

B. 出血傾向がある場合

1. 血液検査により血小板機能異常を認める。

C. 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめす場合

1. 白血球内部の巨大顆粒を認める。

2. 皮膚病理組織で色素細胞に巨大メラノソームを認める。

D. 遺伝子診断により以下のいずれかの遺伝子に病的変異が明らかであること

非症候型: *TYR, P, TYRP1, SLC45A2, SLC24A5, C10orf11,*

症候型

ヘルマンスキー・パドラック症候群: *HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN,*

チェディアック・東症候群: *LYST,*

グリセリ症候群: *MYO5A, RAB27A, MLPH*

**診断:** Aを満たし、さらに下記を満たす場合、病型を診断できる。

1. B-1を認める場合、あるいはDを満たす場合、ヘルマンスキー・パドラック症候群と診断する。

2. 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめし、C-1, -2 をともに認める場合、あるいはDを満たす場合、チェディアック・東症候群と診断する。

3. 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめし、C-1, -2 をいずれも認めない場合、あるいはDを満たす場合、グリセリ症候群と診断する。

4. BとCを共に認めない場合、あるいはDを満たす場合、非症候型の眼皮膚白皮症と診断する。

なお、眼皮膚白皮症は以下のように分類される。

非症候型(メラニン減少に伴う症状のみを呈するタイプ): 眼皮膚白皮症(狭義)

症候型(全身症状を合併するタイプ): ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群

＜重症度分類＞

A. 症候型の眼皮膚白皮症（ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群）と診断され、以下の症状のうち少なくとも一つを満たす場合。

1. ヘルマンスキー・パドラック症候群

矯正不能な視力障害（良好な方の眼の矯正視力が0.3未満）、血小板機能障害による出血、汎血球減少、炎症性腸疾患、肺線維症、

2. チェディアック・東症候群

急性増悪状態（発熱と黄疸をともない、肝脾腫、全身のリンパ節腫脹、汎血球減少、出血傾向をきたした病態）、繰り返す全身感染症、神経症状（歩行困難、振戦、末梢神経障害）

3. グリセリ症候群

てんかん、筋緊張低下、末梢神経障害、精神発達遅滞、汎血球減少、繰り返す全身感染症

B. 非症候型の眼皮膚白皮症と診断され、さらに良好な方の眼の矯正視力が0.3未満である。

**判定：**

A. あるいは B. を満たす場合、重症とし、対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 165 肥厚性皮膚骨膜炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化(頭部脳回転状皮膚を含む)を3主徴とする遺伝性疾患である。1868年、Friedreich が3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年 Touraine らによって臨床垂型を用いた本症の概念が確立した。

#### 2. 原因

Uppal ら(2008)が、HPGD(PGE2分解酵素)遺伝子、Zhang ら(2011)がSLCO2A1(プロスタグランジン輸送蛋白)遺伝子の遺伝子異常を見出し、PGE2過剰症であることがあきらかになった。海外例では、HPGD 遺伝子変異例は、先天性ばち指家系が報告されている、SLCO2A1に比べ乳幼児期から動脈管開存や、頭蓋骨癒合遅延といった特徴的な症状を示す。

#### 3. 症状

男性症例では思春期に発症し、3主徴がおおよそ20歳までにそろふ。

多岐にわたる合併症があり、皮膚では脂漏・油性光沢(69%)、ざ瘡(65.5%)、多汗症(34.5%)、眼瞼下垂、リンパ浮腫。関節症状としては関節痛(51.7%)、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)など。その他、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、非特異性多発性小腸潰瘍症、低カリウム血症(9.1%)、貧血(18.2%)、発熱(15.6%)などがある。

#### 4. 治療法

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では1例報告でビスフォスフォネートと関節滑膜除去術などが試みられている。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

#### 5. 予後

10数年進行した後に症状がいったん安定する症例もあるが50代も未だ進行する症例もある。女性例は40代に3主徴がすべてそろわずに発症する症例がある。この間に続発する合併症としてリンパ浮腫は長期臥床を引き起こし、非特異性多発性小腸潰瘍症は大量出血による手術例もある。皮膚肥厚が進行すると眼瞼下垂を併発し、手術療法の適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(HPGD、SLCO2A1 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
以下の認定基準のいずれかを満たす場合を対象とする。  
認定基準1 「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合。  
認定基準2 「リンパ浮腫」で3または4、「低カリウム血症」、  
「非特異性多発性小腸潰瘍症」のいずれかを満たす場合。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 肥厚性皮膚骨膜炎の診断基準

#### A 症状

1. 太鼓ばち状指(ばち指)
2. 長管骨を主とする骨膜性骨肥厚
3. 皮膚肥厚性変化
4. 頭部脳回転状皮膚

#### B 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ①二次性肥大性骨関節症(secondary hypertrophic osteoarthropathy):基礎疾患は表1を参照
- ②成長ホルモン過剰症および先端肥大症
- ③骨系統疾患
  - ③-1高アルカリフォスファターゼ血症
  - ③-2骨幹異形成症(Camurati-Engelmann 病)

#### C 遺伝学的検査

1. HPGD, SLC02A1 遺伝子の変異

#### D 合併症(括弧内は 2011 年全国調査結果より)

<皮膚症状>脂漏・油性光沢(69%)、ざ瘡(65.5%)、多汗症(34.5%)、脂漏性湿疹(16.7%)

<関節症状>関節痛(51.7%)[運動時関節痛(30.3%)、安静時関節痛(9.1%)]、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)、  
関節の熱感(9.1%)、骨折歴(6.3%)

<その他>貧血(18.2%)、発熱(15.6%)、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、低カリウム血症(9.1%)、自律神経症状(9.1%)、易疲労性(6.1%)、思考力減退(3%)

#### <診断のカテゴリー>

##### Definite

完全型:Aのうち4項目すべてを満たすもの。

不全型:A1~3すべてがみられ、B①に該当する基礎疾患を除外したもの。

##### Probable

初期型:A1、3を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの。

##### Possible

Aのうち2項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの。

## 診断に際しての諸注意

- 「不全型」「初期型」は年余にわたり進行し、「完全型」に移行することがあるため遺伝子診断が有用であるが、症状がそろうまで「完全型」とは呼ばない。
- D 合併症は診断の参考になるが確定診断に用いてはならない。

表1. 二次性肥大型骨関節症の原因疾患

---

1. 呼吸器疾患	3. 消化器疾患
原発性肺癌	潰瘍性大腸炎
胸膜腫瘍	クローン病
縦隔腫瘍	アメーバ性腸炎
転移性胸腔内腫瘍	横隔膜下膿瘍
肺膿瘍	特発性脂肪便
気管支拡張症	スプルー
慢性気管支炎	小腸腫瘍
ニューモシスチス肺炎	多発性大腸ポリープ
間質性肺炎・肺線維症	大腸腫瘍
塵肺症	肝硬変
肺結核症	肝腫瘍
縦隔内ホジキン病	原発性細胆管性肝硬変
サルコイドーシス	二次性肝アミロイドーシス
嚢胞性線維症	胆道閉塞症
2. 心血管疾患	4. 内分泌疾患
チアノーゼを伴う先天性心疾患	甲状腺切除術後
動脈管開存症	甲状腺機能亢進症
感染性心内膜炎	副甲状腺機能亢進症
心横紋筋肉腫	5. その他
大動脈瘤	下剤常用者
	妊娠

---

<重症度分類>

認定基準を用いて以下を対象とする。

認定基準1	「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合。
認定基準2	「リンパ浮腫」で3または4、「低カリウム血症」、「非特異性多発性小腸潰瘍症」のいずれかを満たす場合。

症状	重症度の段階	重症度	状態	認定基準
皮膚肥厚	5	0	皮膚肥厚がない	1
		1	前額に皮膚肥厚がある	
		2	前額に皮膚肥厚があり、しわが深い	
		3	前額に皮膚肥厚があり、かつ頭部脳回転状皮膚がある	
		4	重症度3を満たし、頭部脳回転状皮膚病変部に脱毛斑がある または、中程度の眼瞼下垂がある	
関節症状	4	0	関節水腫なし、可動域制限なし	1
		1	関節水腫：あり、可動域制限なし	
		2	関節水腫：あり、可動域制限あり	
		3	罹患関節の運動時痛あり	
リンパ浮腫	5	0	下腿の腫脹、浮腫はない	2
		1	下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる	
		2	下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない	
		3	皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある(1年以内)。	
低カリウム血症			代謝性アルカローシスを伴う低カリウム血症(3 mEq/L 未満)と診断される	2
			非特異性多発性小腸潰瘍症と診断される*	

\*診断は、指定難病の「非特異性多発性小腸潰瘍症」の診断基準による。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 166 弾性線維性仮性黄色腫

### ○ 概要

#### 1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、弾性線維に変性・石灰化が生じ組織障害を引き起こす。そのため皮膚、眼、心・血管、消化管に多彩な症候を呈する常染色体劣性の遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の原因遺伝子 *ABCC6* は 16 番染色体に位置し、その遺伝子産物は MRP6 とよばれる。本分子は輸送膜タンパク質 ABC 群に属し、この群の分子異常は代謝性疾患をはじめとした種々の疾患の原因となっている。しかしながら MRP6 は現在のところ生理的に輸送される基質が判明しておらず、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しい機構は不明な点が多い。

#### 3. 症状

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、以下の症状を呈する。

皮膚：仮性黄色腫：多発性扁平黄白色丘疹・局面が、頸部、大関節屈側部位に 10 代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他の症状：変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼：網膜に亀裂が入り、オレンジ皮様変化（梨子地眼底）、血管様線条（色素線条）を呈する。引き続き同部位に出血・血管新生が発生し、視野欠損、視力障害を生じる。

心・血管：血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。間歇跛行、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管出血などを発症する。

#### 4. 治療法

1) 皮膚：皮膚病変を整容的また精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法は無いため、希望に応じて、形成的手術を含めた対症療法を行う。

2) 眼：出血・血管新生に対しレーザー治療を試みるも、効果は一定しない。薬物療法は未だ困難である。

3) 心、血管：動脈硬化が多発性、また広い範囲に起こるなどの問題に対して、動脈硬化症に準じた薬物治療、ステント留置、血管置換術など対症療法を行う。

4) 消化管出血：動脈性出血に対し、内視鏡による止血術など対症療法を行う。

#### 5. 予後

皮膚は緩やかではあるが進行性であるため、黄白色斑、大きな皺が機能不全と共に精神的負担をもたらす。視力障害は一旦発症すると進行性で、回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。心・血管虚血性障害では、多発性に血管狭窄が生じ、そのため経時的な治療が必要となる。消化管は、出血への迅速な対応が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明（遺伝子異常が指摘されているが詳細は不明。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（進行をとめることは困難であり、対症療法のみである。）
4. 長期の療養  
必要（進行性である。皮膚、眼、心・血管疾患などがある。）
5. 診断基準  
あり（日本皮膚科学会承認の診断基準あり。）
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

## <診断基準>

確実例であり除外すべき疾患を除外したものを対象とする。

### 弾性線維性仮性黄色腫

2014年改訂版基準

#### [診断基準]

##### A. 診断項目

- ① 皮膚病変がある
- ② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
- ③ 網膜血管線条(色素線条)がある
- ④ *ABCC6* 遺伝子変異がある

##### B. 診断

- I. 確実: (①または②)かつ ③
- II. 疑い: (①または②)のみ、または③のみ

注意: 1) II「疑い」に④遺伝子変異を証明出来た場合は確実とする。

2) 以下の疾患を完全に除外できること。

類似皮膚症状を呈するもの: PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの: 骨 Paget 病、鎌状赤血球症、Ehlers-Danlos 症候群、鉛中毒、外傷

脈絡膜新生血管を生じるもの: 加齢黄斑変性、変性近視

消化管粘膜病変を呈するもの: 胃・十二指腸潰瘍

#### [解説]

##### ① 皮膚病変

10～20代で頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性または線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹(ざ瘡様丘疹、暗赤色斑、弛緩した皮膚など)の場合は、正確な診断のためには必ず組織検査を併用しなければならない。

##### ② 病理像

皮疹のある部位から組織検査を行う。HE染色で、真皮中層～下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断にきわめて有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頸部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着をVon Kossa染色等で証明する。

##### ③ 網脈絡膜病変

Bruch膜の断裂に伴い網膜血管線条(色素線条)を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じ

ることがある。その結果、重篤な視野欠損や視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたしうる。眼底にはオレンジ皮様変化(梨子地眼底)を認める症例もある。

#### ④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

#### ⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。一般的な動脈硬化症と比べて特異的症状はないものの PXE ではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

#### ⑥ 消化管病変

消化管出血、なかでも動脈性出血が特徴的である。胃粘膜下に異常動脈網、異常走行、動脈瘤が内視鏡ならびに造影CT検査で認められる。

## <重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

### 重症度分類

軽 症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1) ,	GI0
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2) ,	GI1
重 症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3) ,	GI2

#### 皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

#### 眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし
- E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり
- E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり
- E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり

注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

#### 心・血管病変 CV

##### Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症/既往

##### Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い（介護区分：自立）

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える（介護区分：要支援1-2）

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する（介護区分：要介護1-2）

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である（介護区分：要介護3以上）

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 167 マルファン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝病であり、約75%は両親のいずれかが罹患し、約25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、TGF $\beta$ 受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGF $\beta$ シグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

#### 3. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

#### 4. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、 $\beta$ ブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近のTGF $\beta$ の過剰活性化の知見から、TGF $\beta$ を抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

#### 5. 予後

主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。
- ・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。
- ・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 15,000～20,000 人
2. 発病の機構  
不明(原因不明または病態が未解明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続または潜在する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準有り。)
6. 重症度分類
  1. 小児例(18才未満)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例
    - 1) ～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
      - 1) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
      - 2) 大動脈基部病変( $Z \geq 2$ )が認められる場合。

## ○ 情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者 平田 恭信 東京大学医学部附属病院・循環器内科 特任准教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子(*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* 遺伝子等)に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

#### I. 主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変(20歳以上では大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大がZスコア $\geq 2.0$ 、20歳未満ではZスコア $\geq 3.0$ )

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

2) 大動脈基部病変(Z≥2)が認められる場合\* )。

注釈\*) 大動脈基部病変: 大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大(Zスコアで判定)、または大動脈基部解離

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 168 エーラス・ダンロス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

エーラス・ダンロス症候群(EDS:Ehlers-Danlos syndrome)は、皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6つの主病型(古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型)に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約1/5,000人とされている。さらに、最近、難治性疾患克服研究事業研究班において見出し、疾患概念を確立した「D4ST1欠損に基づくEDS(DDEDS)」を含め、新たな病型が発見されている。

#### 2. 原因

コラーゲン分子またはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。古典型はV型コラーゲン(*COL5A1*、*COL5A2*)遺伝子変異により、血管型EDSはⅢ型コラーゲン(*COL3A1*)遺伝子変異より、後側彎型EDSはコラーゲン修飾酵素リジルヒドロキシラーゼ(*PLOD*)遺伝子変異により、多発関節弛緩型EDSはI型コラーゲン(*COL1A1*、*COL1A2*)遺伝子変異により、皮膚脆弱型はプロコラーゲンI N-プロテナーゼ(*ADAMTS2*)遺伝子変異により、DDEDSは*CHST14*遺伝子変異により発症する。しかし、それぞれの遺伝子変異がどのような機序で多系統の合併症を引き起こすのか、治療につながる詳細な病態は不明である。

#### 3. 症状

古典型においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕をきたす)、関節の脆弱性(柔軟、脱臼しやすい)、血管の脆弱性(内出血しやすい)、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。関節型EDSにおいては、関節の脆弱性が中心(脱臼・亜脱臼、慢性疼痛)である。血管型EDSにおいては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。DDEDSでは、進行性結合組織脆弱性(皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、膀胱拡張、眼合併症など)および発生異常(顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など)を伴う特徴的な症状を呈する。

#### 4. 治療法

古典型EDSにおける皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節型EDSにおいては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型EDSの動脈病変については、定期的な画像検査・発症時の慎重な評価と治療を行う。(できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮。)最近、 $\beta$ 遮断薬セリプロロールの動脈病変予防効果が期待されている。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。DDEDSにおいては、定期的な骨格系(側彎、脱臼)の評価、心臓血管の評価、泌尿器系、眼科の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服などが考慮される。

## 5. 予後

患者は、小児期・若年成人期から生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状（皮膚・関節・血管・内臓の脆弱性、疼痛など）を有し、QOL の低下を伴う。古典型 EDS では、反復性皮膚裂傷、全身関節脱臼、疼痛により QOL が低下する。関節型 EDS では、時に進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、著しい QOL の低下を伴う（車椅子、寝たきり）。血管型 EDS では、動脈解離・瘤・破裂を中心に、腸破裂、妊娠中の子宮破裂など臓器破裂による若年成人死亡の危険性が高い。欧米の大規模調査では、20 歳までに 25%が、40 歳までに 80%が生命に関わる重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は 48 歳である。DDEDS では、進行性全身骨格変形による運動機能障害・反復性巨大皮下血腫により著しい QOL の低下を伴う。（車椅子、寝たきり）

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 20,000 人
2. 発病の機構  
不明（コラーゲン分子・修飾酵素の遺伝子変異によるが全貌は不明、関節型では原因遺伝子も不明。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（血管型 EDS ではセリプロロールの動脈病変予防効果が期待。他病型では対症療法のみである。）
4. 長期の療養  
必要（全病型において進行性である。）
5. 診断基準  
あり（国際専門家会議による診断基準及び研究班作成の診断基準あり。）
6. 重症度分類
  1. 小児例（18 才未満）  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例
    - 1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
      - 1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
      - 2)（当該疾病が原因となる解離や梗塞などの）動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。
      - 3)患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。

### ○ 情報提供元

「エーラス・ダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立」（EDS 班）

研究代表者：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授・古庄知己

「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」

研究代表者：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授・古庄知己

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

## ＜診断基準＞

以下のいずれかの病型として確定診断された場合と古典型エーラス・ダンロス症候群については臨床診断された場合を対象とする。

### 1. 古典型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状の大基準を全て認める場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と臨床診断する。A. 症状の大基準のうち2項目を有することより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合も、古典型エーラス・ダンロス症候群と診断が確定する。

#### A. 症状

＜大基準＞皮膚過伸展性（※別表1参照）、萎縮性瘢痕（※別表1参照）、関節過動性（※別表2参照）

＜参考所見：小基準＞スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過動性による合併症（捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足）、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症（裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性）、外科的合併症（術後ヘルニア）、家族歴

#### B遺伝学的検査

COL5A1、COL5A2 遺伝子等の変異（古典型 EDS）

### 2. 関節型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより関節型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、関節型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

＜大基準＞全身性関節過動性、柔らかい皮膚、皮膚・関節・血管・内臓脆弱性なし

＜小基準＞家族歴、反復性関節（亜）脱臼、慢性疼痛（関節、四肢、背部）、内出血しやすい、機能的腸疾患（機能的胃炎、過敏性腸炎）、神経因性低血圧・起立性頻脈、高く狭い口蓋、歯芽密生

#### B遺伝学的検査

TNXB 遺伝子等の変異（関節型 EDS の少数例）

### 3. 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより血管型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、血管型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

＜大基準＞動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂、家族歴

＜小基準＞薄く透けた皮膚、内出血しやすい、顔貌上の特徴、小関節過動性、腱・筋肉破裂、若年発症静脈瘤、内頸動脈海綿静脈洞ろう、（血）気胸、慢性関節（亜）脱臼、先天性内反足、歯肉後退

## B. 検査所見

生化学所見: 培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常

## C 遺伝学的検査

*COL3A1* 遺伝子等の変異

### 4. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより後側彎型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、後側彎型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

後側彎型 EDS:

<大基準> 皮膚脆弱性、皮膚過伸展性(※別表1参照)、全身関節弛緩、筋緊張低下、進行性側彎、眼球破裂(強膜脆弱性)

<小基準> 萎縮性瘢痕(※別表1参照)、マルファン症候群様の体型、中等度サイズ動脈の破裂、運動発達遅滞

## B. 検査所見

生化学所見: ①尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシリジルピリジノリン比上昇

## C. 遺伝学的検査

*PLOD* 遺伝子等の変異

### 5. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

<大基準> 反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性(※別表2参照)、先天性両側股関節脱臼

<小基準> 皮膚過伸展性(※別表1参照)、組織脆弱性(萎縮性瘢痕(※別表1参照)を含む)、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、骨密度低下

## B. 検査所見

生化学所見: I型プロコラーゲンプロセッシングの異常

## C. 遺伝学的検査

*COL1A1*、*COL1A2* 遺伝子等の変異

## 6. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

### A. 症状

<大基準>重度の皮膚脆弱性、垂れ下がりがゆるんだ皮膚

<小基準>内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア(臍、そけい)

### B. 検査所見

生化学所見: I型プロコラーゲンプロセッシングの異常

### C. 遺伝学的検査

*ADAMTS2* 遺伝子等の変異

## 7. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることによりデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

### A. 症状

D4ST1 欠損に基づくEDS:

<大基準>顔貌上の特徴(大きい大泉門, 眼間開離, 眼瞼裂斜下, 青色強膜, 短い鼻, 低形成の鼻柱, 低位かつ後傾した耳介, 高口蓋, 長い人柱, 薄い上口唇, 小さい口, 小さく後退した下顎)、骨格症状(内転母指、内反足を含む多発関節拘縮)

### B. 検査所見

生化学所見: 尿中デルマタン硫酸欠乏

病理所見: 電顕にてコラーゲン細線維のパッキング不全

### C. 遺伝学的検査

*CHST14* 遺伝子等の変異

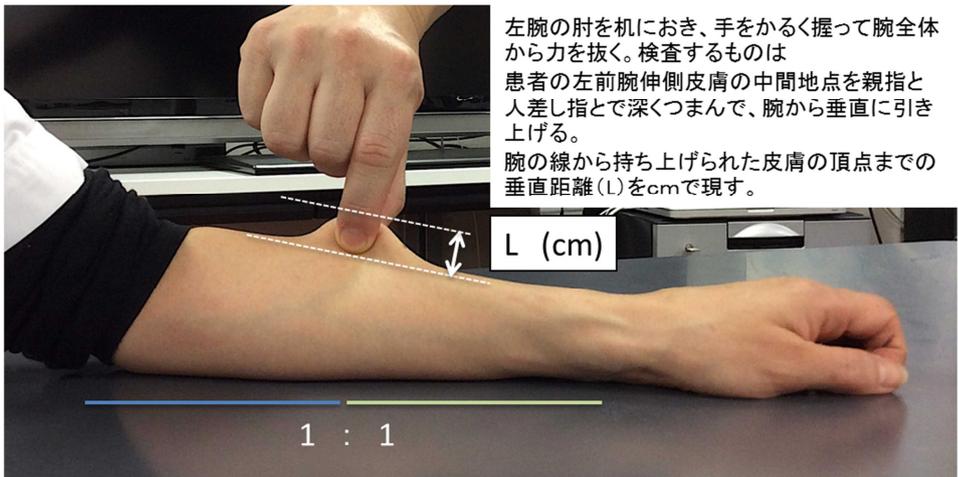
別表1: 皮膚過伸展評価

1) 皮膚過伸展L (cm)	
0点	3.0cm未満
1点	3.0以上-4.0cm未満
2点	4.0以上-5.0cm未満
3点	5.0cm以上
2) 萎縮性瘢痕 (外傷を受けやすい四肢、顔面前額の隆起しない 長径1cm以上の白色萎縮性瘢痕)	
0点	なし
1点	1-2個
2点	3-5個
3点	6個以上

診断基準:

皮膚過伸展 と萎縮性瘢痕を合計して4点以上を陽性とする。

なお、前腕皮膚過伸展テストを行う際は、下記の通り実施する。



別表 2: 関節過動性 (Beighton による関節可動性亢進 判定基準)

関節/所見	陰性	片側	両側
手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
肘関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

5 点以上で関節可動性亢進とみなされる。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2) (当該疾病が原因となる解離や梗塞などの)動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3) 患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。(ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては1回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回まではカウント可とする。)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 169 メンケス病

### ○ 概要

#### 1. 概要

メンケス(Menkes)病は、銅輸送ATPaseの1つであるATP7A遺伝子異常で、X染色体劣性遺伝性疾患であるので、患者は原則男児である。腸管での銅輸送障害のため、摂取した銅は腸粘膜に蓄積し、体内に輸送されない。その結果、重篤な銅欠乏により、銅酵素活性が低下し、重度の中樞神経障害、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症等の結合織異常、特徴的頭髪異常などが出現する。神経症状は母体由来の銅が消失する生後2～3か月からは発症する。治療としてヒスチジン銅の皮下注射が行われているが、治療開始が神経症状出現後では神経障害に対して全く効果がない。

#### 2. 原因

ATP7A遺伝子異常によるものとされているが病態が不明な点もある。

#### 3. 症状

重度の中樞神経障害、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症・骨折等の結合織異常、血管異常による硬膜下出血、特徴的頭髪異常、繰り返す尿路感染症

中樞神経障害は、母体由来の銅が消失する生後2～3か月頃から発症する。

#### 4. 治療法

現在、ヒスチジン銅の皮下注射が行われている。神経症状が出現する前の新生児期に治療を開始すれば、神経障害は予防ないしは軽減できる。しかし、治療開始が、神経症状発症後の場合は、神経障害は全く改善しない。

#### 5. 予後

神経症状が出現する前の新生児期に治療を開始すれば、神経障害は予防ないしは軽減できる。しかし、治療開始が神経症状発症後の場合は、神経障害は全く改善せず、難治性痙攣があり寝たきりで発語も見られない。結合織異常はヒスチジン銅の皮下注射では改善しない。血管異常による出血、呼吸器感染による呼吸障害、膀胱憩室破裂などが致命的になる。多くは幼児期に死亡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ヒスチジン銅の投与でも神経症状が残存することが多い。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
Barthel Indexで85点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班研究班」  
研究代表者: 帝京大学病院小児科 客員教授 児玉浩子

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### メンケス(Menkes)病の診断基準

#### A 症状

いずれも乳幼児期から発生する症状であるとする。

1. 重度の中枢神経障害(著明な発達遅延)
2. 難治性痙攣
3. 頭髪異常(少ない毛、縮れ毛、色素減弱)
4. 硬膜下出血
5. 骨粗鬆症・骨折
6. 繰り返す尿路感染症
7. 筋力低下

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)
  - ①血清銅値:30  $\mu$ g/dL 以下、セルロプラスミン値:15mg/dL 以下
  - ②血清乳酸・ピルビン酸の上昇
2. 画像検査所見
  - ①MRA で血管蛇行、MRI で脳萎縮、硬膜下出血のいずれか、
  - ②骨粗鬆症、骨折のいずれか
  - ③膀胱憩室

#### C 特殊検査

培養皮膚繊維芽細胞の銅濃度の高値

D 鑑別診断:以下の疾患を鑑別する。

ミトコンドリア遺伝子異常症

#### E 遺伝学的検査

ATP7A 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite:Aのうち3. を含む2項目以上+Bのうち1.①を含む2項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外し、CまたはEを満たすもの。

Probable:Aのうち3. を含む2項目以上+Bのうち1.の双方または、1.の①及び2.の3項目のうち2項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible:Aのうち3. を含む2項目以上+Bのうち1.①を含む2項目以上

<重症度分類>

Barthel Indexで 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 170 オクシピタル・ホーン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

本症は *ATP7A* 遺伝子異常症で、同じ遺伝子異常疾患である Menkes 病の極軽症型である。後頭骨に角様変化が認められるのが特徴で、本症の名前の由来になっている。銅欠乏による結合織異常が主症状で、皮膚過伸展、血管異常、筋力低下、膀胱憩室などが見られる。発症時期は多くは学童期以降、知能障害は軽度～正常でけいれんはない、頭髪異常は見られないなどの点が Menkes 病と異なり、現時点では両者を統一的に取り扱う疾患概念は確立されていない。現在治療法はない。X 染色体劣性遺伝性疾患で、発症は原則男性である。

#### 2. 原因

銅輸送 ATPase の1つである *ATP7A* 遺伝子異常である。スプライトサイト異状やミスセンス異状で、*ATP7A* の活性がある程度残存していると考えられる。

#### 3. 症状

皮膚過伸展、関節過伸展、血管蛇行などの血管異常、結合織異常による骨粗鬆症や膀胱憩室、筋力低下、歩行障害などを認める。

#### 4. 治療法

有効な治療法はない。

#### 5. 予後

多くは成人まで生存する。膀胱憩室による頻回の尿路感染症、関節過伸展・筋力低下などが徐々に進行し、歩行障害が見られ、日常生活は介護を必要となる場合が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
Barthel Indexで 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班研究班」  
研究代表者: 帝京大学病院小児科 客員教授 児玉浩子

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### オクシピタル・ホーン症候群の診断基準

#### A 症状

##### 主症状

1. 筋力低下
2. 歩行障害

##### 随伴症状

3. 繰り返す尿路感染症
4. 骨粗鬆症による骨折
5. 関節変形

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見  
血清銅低値、血清セルロプラスミン低値(施設基準で低値)。
2. 画像検査所見(以下の3項目のうち2項目以上)  
頭部側面単純レントゲン撮影で、occipital horn 所見(後頭骨に角様の突起が見られる。)、  
腹部超音波またはCTで、膀胱憩室  
MRAで、血管蛇行所見
3. 生理学的所見  
骨密度低下
4. 病理所見  
皮膚組織所見:結合織異常

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

エーラスダンロス症候群、ミトコンドリア遺伝子異常症

#### D 遺伝学的検査

1. ATP7A 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1, 2のうち1項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: Aの1, 2のうち1項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

Barthel Indexで 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 171 ウィルソン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

ウィルソン病は常染色体劣性遺伝で遺伝する胆汁中への銅排泄障害による先天性銅過剰症である。

#### 2. 原因

*ATP7B* 遺伝子の変異により銅の胆汁中への排泄が阻害され全身臓器に銅が沈着して組織障害を引き起こす。

#### 3. 症状

銅の組織沈着により肝機能障害、様々な神経症状、精神症状、腎障害等全身の臓器障害をきたしうる。

#### 4. 治療法

D-ペニシラミン、トリエンチンや酢酸亜鉛の内服を生涯続ける。肝不全となった場合は肝移植の対象となる。

#### 5. 予後

早期に診断され、適切な治療を続けた場合は予後良好なことが多い。治療の中断は致死的である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 3000 人

#### 2. 発病の機構

未解明(*ATP7B* の遺伝子変異)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(生涯の治療が必要である。)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯にわたる治療が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり(欧州肝臓病学会承認の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

1)~3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1) 肝障害を認める場合

2) 神経障害等を認める場合

3) 腎機能障害を認める場合

○ 情報提供元

「日本肝臓学会」

研究代表者 産業医科大学（教授）原田 大

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### ウィルソン病の診断基準

#### A 症状

1. Kayser-Fleisher 角膜輪 2 点
2. 精神神経症状 軽症 1 点、重症 2 点

(参考)軽症:軽度の手指の振戦やうつ症状等

重症:日常生活に支障をきたすような歩行障害、構音障害、流涎や統合失調症様の精神症状等。

#### B 検査所見

1. 血清セルロプラスミン 0.1 g/L 以下 2 点、0.1-0.2 g/L 1 点
2. クームス陰性溶血性貧血 1 点
3. 尿中銅排泄量 40-80  $\mu\text{g}/\text{日}$  1 点、80  $\mu\text{g}/\text{日}$  以上 2 点
4. 肝銅含量 50  $\mu\text{g}$ -250  $\mu\text{g}/\text{g}$ 乾肝重量 1 点、250  $\mu\text{g}/\text{g}$ 乾肝重量以上 2 点
5. 精神神経症状がない場合に頭部 MRI で銅沈着の所見 1 点

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝疾患としては慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、薬物性肝疾患、自己免疫性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ヘモクロマトーシス、 $\alpha$ -1-アンチトリプシン欠損症等を鑑別する。

神経疾患としては不随意運動、姿勢異常やけいれんを呈する疾患を鑑別する。

精神疾患としてはうつ症状、不安神経症、双極性障害、妄想性障害、統合失調症、ヒステリーの症状を呈する疾患を鑑別する。

#### D 遺伝学的検査

1. *ATP7B* 遺伝子の変異 ひとつの染色体 1 点、両方の染色体 4 点

## <診断のカテゴリー>

Definite: 上記の点数の合計が 4 以上

Possible: 上記の点数の合計が 3 以上

<重症度分類>

以下1)~3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1) 肝障害を認める場合

○Child-Pugh分類を用いて、B、Cを対象とする。

Child-Pugh分類

項目 \ ポイント	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40~70	40 未満

分類	点数
A	5~6点
B	7~9点
C	10~15点

2) 神経障害等を認める場合

○modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

- 0. まったく症候がない
- 1. 症候はあっても明らかな障害はない:  
日常の勤めや活動は行える
- 2. 軽度の障害:  
発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える

参考にするべき点

- 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
- 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
- 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

- |   |   |
|---|---|
| 3. 中等度の障害:<br>何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である |
| 4. 中等度から重度の障害:<br>歩行や身体的要求には介助が必要である    | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である                  |
| 5. 重度の障害:<br>寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする   | 常に誰かの介助を必要とする状態である。   |
| 6. 死亡                                   |   |

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

3)腎機能障害を認める場合

腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 172 低ホスファターゼ症

### ○ 概要

#### 1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨レントゲン検査で骨の低石灰化、くる病様変化がみられ、血液検査で血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値が低下するのが特徴である。ALP の活性低下にともない蓄積するピロリン酸が石灰化を障害することや、局所のリン濃度の低下することにより、骨の低石灰化、くる病様変化が引き起こされる。ALP の基質である phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate (ピロリン酸), pyridoxal 5'-phosphate の上昇がみられる。通常、常染色体劣性遺伝性であるが、稀に常染色体優性遺伝性もある。

#### 2. 原因

組織非特異的アルカリホスファターゼ (ALP) の欠損によるとされている。

#### 3. 症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭囲の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

#### 4. 治療法

確立された根本的な治療法はなかったが、ALP 酵素補充療法が開発されつつある。重症型における痙攣はビタミン B6 依存性である可能性が高いので、まず B6 の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症がみられ、これに対し、低カルシウムミルクを使用する。

#### 5. 予後

予後は病型により異なる。周産期ないし乳児期に発症して 50% 以下の生存率である重症の病型から、成人において骨折リスクが高まる、生命予後良好な軽症な病型まで幅がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100-200 人

#### 2. 発病の機構

不明 (原因は ALP 遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立 (対症療法のみ。)

#### 4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

情報提供元

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」

研究代表者 大阪大学大学院医学研究科小児科学 教授 大藪恵一

### <診断基準>

低フォスファターゼ症と確定診断されたものを対象とする。

#### 低フォスファターゼ症の診断基準

##### 主症状

##### 1. 骨石灰化障害

骨単純X線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像

##### 2. 乳歯の早期脱落（4歳未満の脱落）

##### 主検査所見

##### 1. 血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値が低い（年齢別の正常値に注意）

##### 参考症状

##### 1. ビタミンB6依存性けいれん

##### 2. 四肢短縮、変形

##### 参考検査所見

##### 1. 尿中ホスフォエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目にあり）

##### 2. 血清ピロリン酸値の上昇

##### 3. 乳児における高カルシウム血症

##### 遺伝子検査

##### 1. 確定診断、病型診断のために組織非特異的 ALP (*TNSALP*) 遺伝子検査を行う

##### 参考所見

##### 1. 家族歴

##### 2. 両親の血清 ALP 値の低下

##### 診断基準

主症状一つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 173 VATER 症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

VATER 症候群は、V＝椎体異常、A＝肛門奇形、TE＝気管食道瘻、R＝橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名されている。VATER 症候群において、多系統にわたる先天異常が発症する機序は不明である。異常を持つ臓器の発生時期の多くが、原腸形成期であることから、この時期に胚の広い範囲に障害が起きていると推測されている。先天異常に対して外科的治療を進めるとともに、成長発達のフォローが必須である。

#### 2. 原因

VATER 症候群において、多系統にわたる先天異常が発症する機序は不明である。異常を持つ臓器の発生時期の多くが、原腸形成期であることから、この時期に胚の広い範囲に障害が起きていると推測されている。母体糖尿病やトリソミー18 の部分症状として VATER 症候群の症状を呈する可能性があることから、催奇形因子や遺伝子異常など、複数の異なる原因により類似する病態を呈すると考えられている。このため、「症候群」という用語の代わりに「連合」という用語で呼ばれる場合がある。ここで連合とは、高頻度に併存する奇形の組み合わせを指す。

#### 3. 症状

VATER 症候群は、V＝椎体異常、A＝肛門奇形、TE＝気管食道瘻、R＝橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名され「VATER 5 徴候の 3 徴候以上」として診断されることが多い。

#### 4. 治療法

多臓器にわたり障害が発症する機序は全く不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。多臓器に合併症をきたすため、生直後から多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害・消化管奇形である。すみやかに食道・気管の異常（食道気管瘻・食道閉鎖）、鎖肛・先天性心疾患の評価と治療を進める。必要に応じて、外科的治療をおこなう。併せて腎機能の評価、橈骨奇形の手術を進める。成長障害を合併することが多く、栄養・成長・リハビリ等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。

#### 5. 予後

生涯にわたり、合併症ごとの継続的な治療とリハビリが必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 500 名

2. 発病の機構

不明(催奇形因子や遺伝子異常など、複数の異なる原因により類似する病態を呈する。)

3. 効果的な治療方法

未確立(外科的治療、リハビリなど対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(多臓器にわたる対症療法が必要な為。)

5. 診断基準

あり(研究班の作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

2)modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

3)腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

○ 情報提供元

「VATER症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査およびDNAバンク・iPS細胞の確立班」

研究代表者 小崎健次郎 慶應大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「VATER症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査およびDNAバンク・iPS細胞の確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應大学医学部臨床遺伝学センター 教授

### <診断基準>

VATER の 5 徴 (V=椎体異常、A=肛門奇形・鎖肛・肛門狭窄、TE=気管食道瘻・食道閉鎖、R=橈骨奇形・橈骨欠損、母指低形成、重複母指および腎奇形・腎無形成・腎低形成)のうち、主要な症状を3徴以上呈し、染色体異常症や他の疾患(ファンコニ貧血等)を除外したものをVATER症候群とする。

5徴はそれぞれ以下のように診断する。

#### ①V=椎体異常

単純レントゲン撮像で椎体・形態異常の所見がある。

特に椎体の所見(椎体癒合不全(半椎体・蝶形椎等))が見られることが多い。

#### ②A=肛門奇形

鎖肛 視診にて確認。

肛門狭窄 排便障害あり、単純レントゲン撮像で腸管拡張像あり。

#### ③TE=気管食道瘻・食道閉鎖

食道造影にて盲端や気管支像を確認。

#### ④R=橈骨奇形

橈骨欠損を単純レントゲン撮像で確認、もしくは母指低形成・重複母指を認める。

#### ⑤R=腎奇形

腎無形成・腎低形成を腹部超音波検査にて確認。

染色体検査により染色体異常症・ファンコニ貧血を除外した上で VATER 症候群と診断する。

<重症度分類>

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5-6METs、階段6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 174 那須・ハコラ病

### ○ 概要

#### 1. 概要

那須・ハコラ病(Nasu-Hakola disease)は、多発性骨嚢胞による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とし、DAP12(TYROBP)遺伝子又はTREM2遺伝子の変異を認める常染色体性劣性遺伝性疾患である。1970年代に、那須毅博士とHakola博士により疾患概念が確立され、polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOS�)とも呼ばれている。患者は本邦と北欧(フィンランド)に集積している。本邦における患者数は約200人と推定される。

#### 2. 原因

脳のマクログリアや骨の破骨細胞で発現しているDAP12(TYROBP)遺伝子またはTREM2遺伝子の機能喪失変異により発症するが、詳細な分子メカニズムは解明されていない。

#### 3. 症状

①無症候期(20歳代まで)、②骨症状期(20歳代以降):長幹骨の骨端部に好発する多発性骨嚢胞と病的骨折、③早期精神神経症状期(30歳代以降):脱抑制・多幸症・人格障害・言語障害などの前頭葉症候・精神症状・てんかん発作、④晩期精神神経症状期(40歳代以降):進行性認知症を呈する。

#### 4. 治療法

現在、原疾患に対しては有効な治療法がなく、対症療法が主体である。骨折に対する整形外科的治療、精神症状に対する抗精神病薬の投与やてんかん発作に対する抗てんかん薬の投与が行われている。

#### 5. 予後

20歳代頃から骨折を繰り返す。30歳代頃から精神神経症状を呈して緩徐に進行し、40-50歳代に寝たきり状態となり、誤嚥性肺炎を来して死亡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明（DAP12 遺伝子または TREM2 遺伝子のいずれかの機能喪失変異により発症する。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症療法のみである。）
4. 長期の療養  
必要（進行性である。）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類  
Bianchin らの stage(I-IV)分類で、stage II 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究」  
研究代表者 明治薬科大学 教授 佐藤 準一

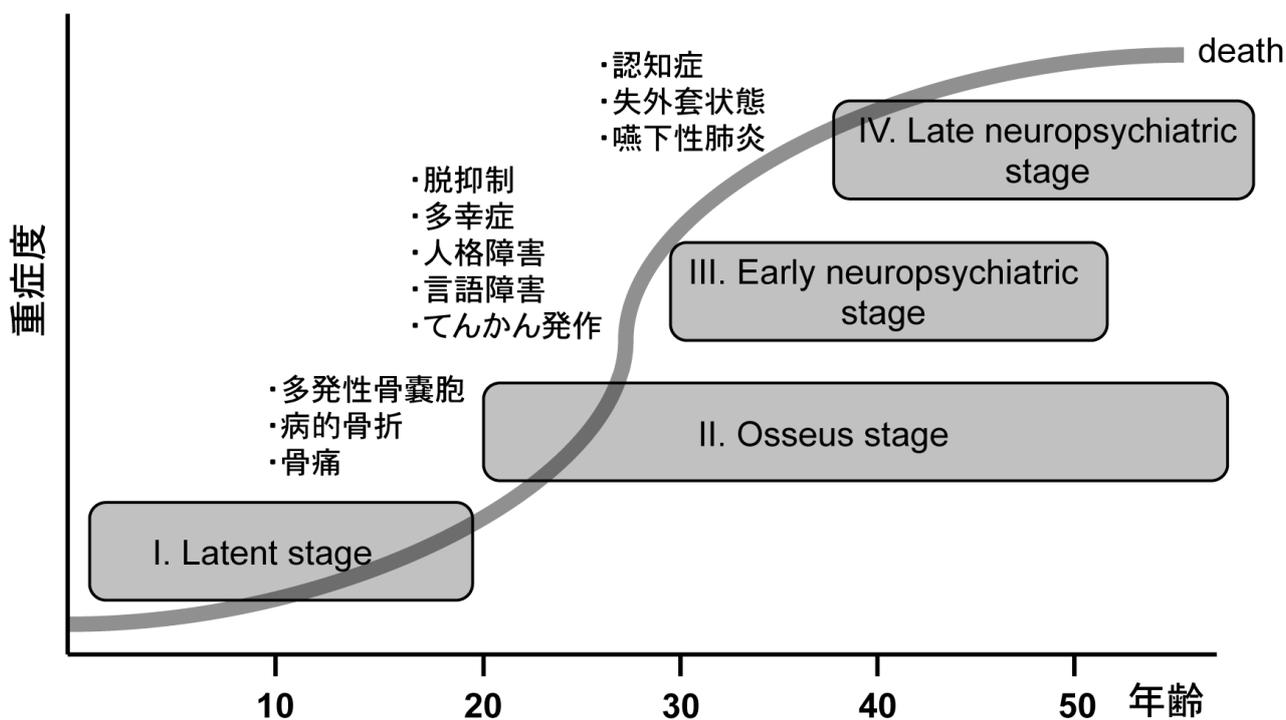
<診断基準>

那須・ハコラ病の診断基準

主要項目	細目
<p>1. 骨症状・所見： 骨嚢胞 (bone cysts)</p> <p>細目(a-e)3 項目以上を満たすことが必要</p>	<p>a 長管骨の骨端部に多発し、頭蓋骨や脊椎骨には見られない。</p> <p>b 骨痛を伴い、病的骨折を反復する。</p> <p>c 骨 X 線で多胞性透亮像と骨梁非薄化を認める。</p> <p>d 骨生検で膜嚢胞性変化(lipomembranous osteodysplasia)を認める。</p> <p>e 通常は 20 歳代以降に骨症状を呈する。</p>
<p>2. 精神神経症状・所見： 前頭葉症状を主徴とする進行性認知機能障害 (frontal lobe syndrome and progressive dementia)</p> <p>細目(f-k)3 項目以上を満たすことが必要</p>	<p>f 脱抑制、多幸、人格変化、行動異常が、認知機能障害に先行する。</p> <p>g 歩行障害、錐体路徴候(痙性、病的反射など)、不随意運動(舞蹈病、ミオクローヌスなど)、てんかん発作を呈することが多い。</p> <p>h 進行期に失外套状態となる。</p> <p>i CT, MRI で前頭葉優位の脳萎縮、脳室拡大、基底核石灰化、び漫性白質病変を認める。</p> <p>j てんかん様異常脳波を認めることがある。</p> <p>k 通常は 30 歳代以降に精神神経症状を呈する。</p>
<p>3. 遺伝子変異： DAP12(TYROBP)遺伝子または TREM2 遺伝子の機能喪失型変異 (loss of function mutation of DAP12 gene or TREM2 gene)</p>	<p>l 通常は欠失または点変異のホモ接合体(homozygote)であるが、複合ヘテロ接合体(compound heterozygote)の場合もある。</p> <p>m 常染色体劣性遺伝の家族歴が明確でないこともある。</p>
<p>上記主要 3 項目のうち、(A)1 と 2 を満たす(臨床 2 項目)または(B)1 と 3 を満たす(臨床 1 項目と遺伝子変異)または(C)2 と 3 を満たす(臨床 1 項目と遺伝子変異)場合は、那須ハコラ病と診断出来る。</p>	

## <重症度分類>

Bianchin らの stage(I-IV)分類で、stage II 以上を対象とする。



### Bianchin らの stage(I-IV)分類

- I 無症候期(20 歳代まで)
- II. 骨症状期(20 歳代以降): 長幹骨の骨端部に好発する多発性骨嚢胞と病的骨折
- III. 早期精神神経症状期(30 歳代以降): 脱抑制・多幸症・人格障害・言語障害などの前頭葉症候・精神症状・てんかん発作
- IV. 晩期精神神経症状期(40 歳代以降): 進行性認知症を呈する。

参考事項: 各ステージは症状により規定されているが、概ね各年代に該当する。通常は骨症状の出現が精神神経症状の出現に先行する。無症状期がI期で、骨症状の出現を認めた時点でII期とする。精神神経症状の出現を認めた時点でIII期とする。日常生活動作(ADL)が全介助となった時点でIV期とする。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 175 ウィーバー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ウィーバー(Weaver)症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈する症候群である。ほかに、大頭症、低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝様式。ほとんどが孤発例である。ヒストンメチル基転移酵素 histone methyltransferase をコードする *EZH2* 遺伝子の突然変異により発症する。

#### 3. 症状

出生前からの過成長、眼間開離を伴う特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈する症候群である。ほかに、短頭を伴う大頭症、低い泣き声、小顎症、顎と下唇の間に水平な皺、臍帯ヘルニア、四肢関節伸展・拘縮・彎曲、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの症状を呈する。

#### 4. 治療法

対症療法が主となり、屈指、関節拘縮、側弯については整形外科的治療を行う。発達の遅れについては理学・作業・言語療法を行う。てんかんに対しては必要に応じて薬物療法を行い、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存・合併する心疾患により生命予後が左右される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100名未満

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する。)

#### 5. 診断基準

あり(学会により承認された診断基準有り。)

## 6. 重症度分類

### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

### 2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) 先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

## ○ 情報提供元

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

原因遺伝子(*EZH2*遺伝子等)に変異を認めればウィーバー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期より下記の1～4全ての症状があれば臨床診断される。

#### I. 主要臨床症状

1. 過成長
2. 骨年齢の進行
3. 平坦な後頭、眼裂斜下、大きな耳、長い鼻中を含む特徴的な顔貌(ソトス症候群とは異なり、長頭ではなく短頭である。)
4. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 176 コフィン・ローリー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

精神発達の遅れ、特徴的顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有し、音や触覚などの急な刺激で意識消失を伴わない脱力発作を伴う疾患である。特徴的顔貌や身体所見が診断に有用である。

#### 2. 原因

RPS6KA3 遺伝子が責任遺伝子である。X連鎖性であり、母親が保因者の場合は、同胞の罹患の可能性がある。遺伝子診断で確定できる。

#### 3. 症状

中等度から重度の知的障害を認める。特徴的な顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有する。音や触覚などの急な刺激で意識消失を伴わない脱力発作を呈することがある。これは刺激誘発転倒発作 (SIDAs) とよばれ、発症は4から17歳の間で、平均発症年齢は8.6歳である。SIDAでは、予期せぬ触覚や聴覚の刺激あるいは興奮が、意識消失がないにも関わらず短時間の虚脱を招く。てんかんとは異なる。また、罹患男性のおよそ14%と罹患女性の5%が、心血管疾患を有している。僧帽弁・三尖弁・大動脈弁の異常、短い腱索、心筋症(心内膜線維弾性症を伴う例もある。)を含む心疾患は、寿命を短縮する要因となりうる。半数程度の患者で進行性の脊柱後側弯症が認められ、治療が困難となる場合がある。

#### 4. 治療法

対症療法が行われる。脱力発作には抗てんかん薬などが用いられる。心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に心疾患・進行性脊柱後側弯症による呼吸障害・難治性てんかんなどの合併症が生命予後に影響する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

数万人に1人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する。)

5. 診断基準

あり(学会により承認された診断基準有り。)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合。

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

原因遺伝子（*RPS6KA3* 遺伝子等）に変異を認めればコフィンローリー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期より下記の症状を全て認めれば臨床診断する。

#### I. 主要臨床症状

1. 眼瞼斜下、丸い鼻先を含む特徴的な顔貌
2. 比較的幅広い近位から遠位にかけて狭くなる際立った先細りの指
3. 精神発達遅滞

＜重症度分類＞

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 177 有馬症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

有馬症候群は、1971年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行なわないと小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

CEP290 遺伝子の特定の変異が原因であるが、その発症病態は不明である。

#### 3. 症状

乳児期早期より精神運動発達遅滞、網膜欠損、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、未治療の際には腎障害のため小児期までに死亡する。また合併症として、感染症、誤嚥性肺炎などがあり、日常的に注意が必要である。

#### 4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って、治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。

#### 5. 予後

未治療の場合には、腎不全のため小児期までに死亡する。腎透析や腎移植により、成人中年期の報告がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

- ①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
- ②腎障害: CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
- ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

**○ 情報提供元**

「有馬症候群の疫学調査および診断基準の作成と病態解明に関する研究」  
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 有馬症候群の診断基準

#### A 主要症状

- ① 重度の精神運動発達遅滞
- ② 小脳虫部欠損・低形成(脳幹部の形態異常を伴うことがある。)
- ③ 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ④ 病初期からみられる視覚障害(網膜部分欠損などを伴うことあり。)
- ⑤ 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌(症状の変動があることがある。)

#### B 参考所見

##### 1 臨床所見

- ① 顔貌の特徴 : 眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口。
- ② 病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

##### 2 検査所見

- ① 血液検査 : 貧血、高 BUN、高クレアチニン血症
- ② 尿検査 : 低浸透圧尿、高  $\beta$  2マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ③ 網膜電位(ERG)検査 : 反応消失または著減
- ④ 頭部 CT、MRI 検査 : 小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成
- ⑤ 腎 CT、MRI、超音波検査 : 多発性腎嚢胞
- ⑥ 腎生検 : ネフロン癆
- ⑦ 腹部エコー検査 : 脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群。

#### D 遺伝学的検査

繊毛に関する 24 遺伝子 (INPP5E, TMEM216, AHI1, NPHP1, CEP290, TMEM67, RPGRIP1L, ARL13B, CC2D2A, CXORF5, TTC21B, KIF7, TCTN1, TMEM237, CEP41, TMEM138, C5ORF42, TCTN3, ZNF423, TMEM231, EXOC8, NPHP4, IQCB1, SDCCAG8) が知られている。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち5項目すべてを満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aのうち①と②+Bのうち臨床症状①+検査所見4項目以上を満たし、Cを除外したもの。

## <重症度分類>

以下①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 178 モワット・ウィルソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

モワット・ウィルソン症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする奇形症候群である。転写因子である ZEB2 遺伝子の片側のアリルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

#### 2. 原因

両親から受け継いだ2個の ZEB2 遺伝子の中の1個の機能が喪失して(機能喪失型変異)で発症する。しかし、ZEB2 遺伝子によって引き起こされる病態は不明である。

#### 3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、吊り上がった耳たぶ、尖った顎)は100%、重度から中等度の知的障害は100%、小頭症が約80%の患者に見られる。さらに、てんかんは約70%、先天性心疾患、巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の奇形と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。

#### 4. 治療法

先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天奇形は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数てんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

#### 5. 予後

出生時の先天奇形の手術を行うと生命予後は比較的良好であり、40歳代の患者もいる。平均寿命は不明である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1,000 人

#### 2. 発病の機構

不明(ZEB2 遺伝子の関連が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

#### 4. 長期の療養

必要(重度知的障害と発達遅滞があり、改善しない。)

## 5. 診断基準

あり(平成21年度難治性疾患克服研究事業:Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査の診断基準。)

## 6. 重症度分類

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合。
- 2) 先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。
- 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

### ○ 情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者 愛知県心身障害者ころに一発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

## <診断基準>

### モワット・ウイルソン症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状

##### Major Criteria

1. 重度(中等度)精神運動発達遅滞(必須)
2. 特徴的な顔貌(必須):下記の3項目の内の2項目以上
  - ア)特徴的耳介形態(前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ)
  - イ)特徴的眼周囲所見(眼間開離、中央部が濃い眉毛)
  - ウ)特徴的頭部形態(細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱)
3. 小頭症

##### Minor Criteria

1. 巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器奇形

#### 参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:異常なし。
2. 画像検査所見:脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見:報告なし。
4. 病理所見:報告なし。
5. 知能検査(IQ、DQ):重度あるいは中等度知的障害。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1) Goldberg-Shprintzen megacolon 症候群: 常染色体劣性の疾患であり、病因遺伝子は 10q22.1 に局在する KIAA1279 遺伝子である。

2) Angelman 症候群、1p36 欠失症候群、Rubinstein-Taybi 症候群: これらの疾患は、精神遅滞が重度で言葉がなく、下顎が目立ち、歩容(不安定な歩き方)の点で Mowat-Wilson 症候群に類似している。しかし、Mowat-Wilson 症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

## D 遺伝学的検査

1. 片方の ZEB2(別名、ZFHX1B、SIP1) 遺伝子に機能消失性変異(欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異)が同定されれば、確定診断とする。

<診断のカテゴリー> (Major Criteria の1と2の 2項目は、全症例に認められる)

Definite: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、Cを除外し、Dを満たすもの。

Probable: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 2項目以下を満たすもの。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 179 ウィリアムズ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ウィリアムズ(Williams)症候群は、特徴的な妖精様顔貌、精神発達の遅れ、大動脈弁上狭窄および末梢性肺動脈狭窄を主徴とする心血管病変、乳児期の高カルシウム血症などを有する隣接遺伝子症候群。症状の進行を認める疾患であり、加齢によりとくに精神神経面の問題、高血圧が顕著になる。これらの症状に対し、生涯的に医療的、社会的介入が必要である。

#### 2. 原因

染色体 7q11.23 微細欠失が病因である。エラスチン(ELN)など以下に挙げる遺伝子を含めて、7q11.23 領域(20 余の遺伝子が座位する)の複数の遺伝子の欠失(ヘテロ接合)により発症する隣接遺伝子症候群と考えられる。微細欠失は、FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで検出できる。

#### 3. 症状

子宮内発育遅延を伴う成長障害、精神発達の遅れ(表出能より認知能の問題が目立つ、特に視覚性認知障害あり、多動・行動異常あり。)、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)、社交的で、多弁な性格、外反母趾、爪低形成、歯牙低形成・欠損、低い声を認める。先天性心疾患(大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、高カルシウム血症、腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、泌尿器疾患(石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱憩室、膀胱尿管逆流など)を合併する。成人期は、高血圧、関節可動制限、尿路感染症、消化器疾患(肥満、便秘、憩室症、胆石など)が問題となる。突然死や麻酔関連死が報告されている。

#### 4. 治療法

乳児期には、嘔吐、便秘、哺乳不良、コリックによる体重増加不良を認め、筋緊張低下、雷などの音に過敏な場合(聴覚過敏)が多い。中耳炎を繰り返す。約 50% に鼠径ヘルニアを認め、手術を必要とする。

独歩は平均で 21 ヶ月、発語が 21.6 ヶ月と遅れを認める。SVAS:大動脈弁上部狭窄症(64%)、PPS:末梢性肺動脈狭窄(24%)、VSD:心室中隔欠損(12%)などの心疾患のを認め、18% で手術が必要である。SVAS は進行性であるが、PPS は改善することが多い。

IQ は平均 56 である。視空間認知障害、特異的認識パターンを認める。注意欠陥障害を 84% で認める。微細運動を必要とする活動が苦手。共動性斜視や遠視等視覚障害および音への過敏性なども目立つ。不正咬合。エナメル形成不全等がみられる。夜尿、便秘が多い。頻尿もすべての年齢層で認められる。関節可動制限が進行し、つま先歩行、脊椎前彎がみられる。

成人期には、先天性心疾患に加え高血圧(22 歳以上の 60%)が認められる。脳血管障害発作にも注意が必要である。慢性便秘、胆石、結腸憩室などの消化器症状や肥満がみられ、尿路感染症を繰り返す。進行性関節可動制限(90%)、脊椎前彎、側彎が認められる。

全年齢を通じてビタミン D を含む総合ビタミン剤の投与には注意が必要である。また、麻酔中の突然死の報告があり、心臓カテーテル検査や外科手術に際しては、注意を要する。乳児期から聴覚、視覚の試験を随時行い、言語療法等のサポートを行う。不明熱の際には尿路感染症の可能性が常にある。

## 5. 予後

大動脈弁上狭窄・末梢性肺動脈狭窄など、さまざまな部位の血管狭窄を呈するため、心血管と高血圧に対する定期的なフォローアップが必要である。重症の大動脈弁上狭窄には手術が考慮される。心筋梗塞による突然死のリスクがあるため、特に流出路の狭窄と心筋肥大がある症例には注意する。麻酔時に起きることもある。また、大動脈弁閉鎖不全が 20%程度に、僧帽弁逸脱が 15%程度の患者に起きる。

50%程度の患者に高血圧が発症するが、そのリスクは加齢とともに上昇する。腎血管性高血圧により発症しているときには、腎動脈形成術を行う。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

発生頻度は2万人に 1 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する。)

#### 5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

##### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

##### 2. 成人例

・先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

### ○ 情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

#### <診断基準>

乳幼児期からの成長障害・低身長、精神発達遅滞、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)によりウィリアムズ症候群を疑い、以下を実施。

FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで、7q11.23 微細欠失を認める場合、ウィリアムズ症候群と確定診断する。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

下記に該当する者を対象とする。

- ・先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 180 ATR-X 症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ATR-X(X連鎖 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞)症候群は、X染色体に局在する *ATRX* 遺伝子を責任遺伝子とする、X染色体連鎖性精神遅滞症候群の一つ。男性で発症し、重度の精神運動発達遅滞、 $\alpha$ サラセミア(HbH病)、特徴的な顔貌、外性器異常、骨格異常、独特の行動・姿勢異常を特徴とする。

#### 2. 原因

*ATRX* 遺伝子がコードしている *ATRX* タンパクは、クロマチンリモデリングタンパクと考えられている。ATR-X 症候群においては、エピジェネティクス制御機構の破綻による、 $\alpha$ グロビン遺伝子を含む複数の遺伝子発現異常が多彩な症状を呈する原因と想定されているが、そのメカニズムは不明である。

#### 3. 症状

(1)精神運動発達の遅れ、(2)特徴的顔貌、(3)外性器異常、(4)骨格異常、(5)特徴的な行動・姿勢の異常:自分の口に手を入れて嘔吐を誘発、斜め上を見上げ、手のひらを上に向け、顎を突き上げる、あるいは首をしめる仕草を好む、(6)自閉症的な症状:視線を合わせにくい、常同運動、(7)消化器系の異常:胃食道逆流、空気嚥下症、イレウス、便秘、(8)検査所見: $\alpha$ サラセミア(末梢血液の Brilliant Cresyl Blue 染色によるゴルフボール様に染色される封入体を含む赤血球の存在)

#### 4. 治療法

対症療法が主体となる。

てんかんに対しては抗けいれん薬の投与。嚥下障害に対しては理学療法、経管栄養、胃瘻造設などの対応。胃食道逆流に対しては手術を要する。停留精巣に対しては手術を要する。精神運動発達に対しては理学療法や作業療法、言語療法を要する。生活全般において、生涯、支援を必要とする。先天性心疾患に対しては手術あるいは内科的治療、呼吸障害に対しては酸素投与、気管切開、人工呼吸などを考慮する。

#### 5. 予後

合併症の有無による。先天性心疾患による心不全の有無、呼吸障害や栄養状態の程度が予後を左右する。一般人口にくらべて、平均寿命は短いことが予想されるが、データは無い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
未解明(遺伝子異常が関与。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたり、療育や生活全般にわたる介助を必要とする。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類
  1. 小児例(18才未満)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例
    - 1) ~3)のいずれかに該当する者を対象とする。
    - 1) 難治性てんかんの場合。
    - 2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
    - 3) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

○ 情報提供元

「ATR-X 症候群ネットワークジャパン」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 准教授 和田敬仁

## <診断基準>

### ATR-X 症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 必発症状・所見(>90%)

1. 男性
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 特徴的顔貌

顔面中心部の低形成(鼻孔が上向き、厚い下口唇、鼻根部が平低、三角口、すき間の空いた門歯)、  
小頭、耳介低位

#### B. 高頻度に認める症状・所見(50%以上)

##### 新生児期

哺乳障害(経管栄養を必要とする)、筋緊張低下

##### 外性器の異常

小精巣、停留精巣、小陰茎、女性外性器様

##### 消化器系の異常

空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス、流涎過多

##### 骨格の異常

先細りの指、第5指短指症、指関節の屈曲拘縮

##### 発育 低身長

##### 姿勢・運動の異常

手を口に突っ込み嘔吐を誘発

突然の笑い発作、感情の高ぶり

自閉症様:視線を合わそうとしない

常同運動:指をこする(pill-rolling),

姿勢:斜め上を見上げる、顎を手のひらを返して突き上げる、あるいは首をしめるような仕草

自傷行為

#### C. しばしば認める症状・所見(50%以下)

##### 中枢神経 てんかん

##### 心臓 心奇形

##### 腎臓 奇形

##### 眼科 白内障、斜視

##### その他 原因不明の脳症、

全く食事を受け付けなくなる発作を周期的に繰り返す

無呼吸、チアノーゼ発作

膝をまげた小刻み歩行、脊柱を前彎した独特の歩き方(歩行獲得例)

#### D. その他の参考所見

家族歴 X 連鎖性遺伝を疑わせる家族歴

(男性同胞、あるいは母方を介した家系に罹患した患者が存在)

(約 1/3 は患者の新規突然変異; 2/3 は母親が変異の保因者)

#### E. 検査所見

1. Brilliant Cresyl Blue 染色による HbH の封入体をもつ赤血球の存在(陽性率は約 80%)

2. 頭 MRI; 脳の構造異常(脳萎縮、脳梁欠損症)、白質の信号異常、髄鞘化遅延、白質脳症、進行性の脳萎縮

3. ATRX 遺伝子変異の存在

(現時点で、ATRX 遺伝子変異が確定された場合のみ確定診断される)

#### F. 鑑別すべき疾患

1. 染色体異常症(微細構造異常を含む。)

2. 先天性代謝疾患(アミノ酸、有機酸、乳酸・ピルビン酸、血液ガス、生化学検査などの検査を行い著しい異常所見を認めないことを確認。)

3. 重度運動精神遅滞や自閉症を呈する全ての疾患

脆弱 X 症候群

アンジェルマン症候群

コフィン・ローリー症候群

Smith-Lemli-Opitz 症候群

FG 症候群

ATR-16 症候群

#### 【注意点】

症状は年齢、成長、発達とともに変化するので経時的な観察が必要。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A の3つを認め、E の3を満たす場合。

Probable: A の3つを全て満たし、E の1を満たし、F の鑑別すべき疾患を除外した場合。

Possible: A の3つを全て満たすが、F の鑑別すべき疾患を除外した場合。

Questionable: A のいずれかをみだし、E の3を満たす。(遺伝子変異の意義について検討が必要な非典型例)

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

- 181 クルーゾン症候群
- 182 アペール症候群
- 183 ファイファー症候群
- 184 アントレー・ビクスラー症候群

## ○ 概要

### 1. 概要

頭蓋・顔面骨縫合早期癒合をきたす疾患群であり、頭蓋・顔面の異常、頸部・気管の異常および四肢の異常を認め、疾患ごとに症状が異なる。代表的な疾患を挙げるとクルーゾン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群などがある。

### 2. 原因

クルーゾン症候群は主に fibroblast growth factor receptor2 (FGFR2)の遺伝子異常が原因であり、主に FGFR2 の IgⅢa/c ドメインに集中している。アペール症候群は約 5 つの FGFR2 変異が報告されており、主に IgⅡドメインの変異 Ser252Try が 2/3、IgⅢドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められる。ファイファー症候群は主に FGFR2 の IgⅢドメインに集中しており、FGFR 1 の変異 Pro252Arg も認められる。アントレー・ビクスラー症候群は主に POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)の変異である。しかし、いずれも詳細な発症の機序は不明である。

### 3. 症状

#### (1) 共通する症状

- 1.頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
- 2.顔面 眼球突出、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、巨舌、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
- 3.頸部 脊髄空洞症、軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
- 4.精神運動発達遅滞

#### (2) 疾患ごとの症状

アペール症候群は全例に骨性合指/趾症を認め、心疾患と肩/肘関節形成不全を認めることがある。ファイファー症候群は臨床症状から 3 つの病型に分類され、1 型の症状は軽度で、2 および 3 型では、水頭症、眼球突出が著しく肘関節拘縮も合併し、2 型は、クローバーリーフ頭蓋が認められる。アントレー・ビクスラー症候群は四肢と外性器に異常を認める。

### 4. 治療法

対症療法である外科的治療が主体である。乳幼児期から成人期まで複数回の手術を要し、10 回以上の手術を行うこともある。主な手術は、頭蓋形成術、V-P シヤント術、後頭下減圧術、気管切開術、顔面形成術、後鼻孔狭窄/閉塞解放術、環軸椎固定術、合指症分離術、口蓋形成術などである。

### 5. 予後

予後を左右する因子として水頭症、キアリ奇形、脊髄空洞症、上気道閉塞、環軸椎脱臼、喉頭気管奇形

などが挙げられ、重症度と外科的治療に依存する。持続的な疾患であり、重症例では生活面で長期にわたり支障を来す。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 名

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常を原因とするが、発症機構の詳細は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみであり、早期かつ包括的な治療を要する)

4. 長期の療養

必要(長期かつ複数回にわたる外科治療のための療養を要する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
- ②視覚障害: 視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
- ③聴覚障害: 高度難聴以上

#### ○ 情報提供元

「症候性頭蓋縫合早期癒合症(クルーゾン/アペール/ファイファー/アントレー・ビクスラー症候群)に対する治療指針の作成および新規治療法の開発に関する研究」

研究代表者 神奈川県立こども医療センター形成外科 部長 小林真司

## <診断基準>

それぞれの症候群において確定診断例を対象とする。

### 症候群性頭蓋縫合早期癒合症の診断基準

本症は症候群ごとに、さらに同じ症候群でも症状が異なることから、以下により総合的に診断する。確定診断は遺伝学的検査による。

#### クルーゾン症候群

##### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 臨床上的表現型において指趾の異常はないことが原則であるが、橈尺骨癒合や表現型の異なる亜型が存在する。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

##### (2) 検査所見

###### 1. 画像検査所見

単純頭部 X 線写真、CT、MRI、脳血流シンチグラフィー、頭部 X 線規格写真、オルソパントモ写真などで頭蓋内圧亢進、頭蓋縫合早期癒合、顔面骨の低形成を認める。

###### 2. 眼科的所見

視力、眼球突出度、両眼視機能、眼底検査などで頭蓋内圧亢進、斜視、眼球突出を認める。

###### 3. 耳鼻科的所見

単純頭部 X 線写真、CT、ポリソムノグラフィーなどで上気道閉塞を認める。聴力検査、CT、鼓膜所見などで滲出性中耳炎、外耳道狭窄/閉鎖を認める。

##### (3) 遺伝学的検査

ほとんどが FGFR2 の IgIIIa/c ドメイン(エクソン 7-9)に集中している。また、皮膚に黒色表皮症(acanthosis nigricans)を伴うクルーゾン症候群では、FGFR3 遺伝子の transmembrane domain に異常(FGFR3:Ala391Glu)が認められる。

## アペール症候群

### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、高口蓋、口蓋裂、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 骨性合指/趾症、肩関節形成不全、肘関節形成不全
5. 心・血管 ファロー四徴症など先天性心疾患
6. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

### (2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

### (3) 遺伝学的検査

約 5 つの FGFR2 変異が報告されているが、Ig IIドメインの変異 Ser252Try が 2/3、Ig IIIドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められ、他の変異はまれである。

## ファイファー症候群

### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、幅広く平坦な鼻根、小さな鼻、耳介低位、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 幅広で短く外反した母指/趾、皮膚性合指、肘関節拘縮
5. 重症例では精神運動発達遅滞を認める。

### (2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

### (3) 遺伝学的検査

FGFR 1 の変異 Pro252Arg、FGFR2 では Ig IIIドメインに集中している。FGFR2 遺伝子内の変異の一部はクルーゾン症候群と同一の異常である。

## アントレー・ビクスラー症候群

### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合を認める。
2. 顔面 西洋梨様と表現される鼻、耳介奇形、外耳道閉鎖、上顎低形成、後鼻孔狭窄を認める。
3. 四肢 クモ状指、上腕骨・橈骨の骨性癒合、多発関節拘縮
4. 腎・泌尿器生殖器 先天性副腎皮質過形成を認めることがある。女兒では外性器の男性化、男児では外性器の発育不全を来たす。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

### (2) 検査所見

1. 画像検査所見 クルーゾン症候群に準ずる。
2. 血液検査所見  $17\alpha$  水酸化酵素/17,20-lyase および 21 水酸化酵素の複合的機能低下を認める。
3. 尿検査所見 尿中ステロイドホルモンの異常を認める。

### (3) 遺伝学的検査

POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)異常あるいは稀に FGFR2 異常を認める。

## <重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
- ②視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
- ③聴覚障害：高度難聴以上

- ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

- 0. 症候なし。
- 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
- 3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
- 4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
- 5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ③聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 185 コフィン・シリス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

コフィン・シリス症候群(Coffin-Siris 症候群)は、1970 年に Coffin と Siris により初めて報告された先天異常症候群であり、重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌(疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など)、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする疾患である。

#### 2. 原因

ほとんどが孤発例であるが、家族例や同胞例の報告も散見されるため、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝の両方の遺伝形式が想定されている。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子として、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*PHF6*、*SOX11* が同定されている。そのうち *SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B* はクロマチン再構成因子として知られる SWI/SNF 複合体のサブユニットをコードし、本症候群の病態に SWI/SNF 複合体異常が深く関与すると考えられている。

#### 3. 症状

重度の精神発達の遅れ、成長障害、特徴的な顔貌(疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など)、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とし、心疾患を合併する。

#### 4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（ただし、疾患責任遺伝子として *SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*PHF6*、*SOX11* の 7 遺伝子が報告されている。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症療法のみ）
4. 長期の療養  
必要（症状が不可逆的変化もしくは進行性である）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり）
6. 重症度分類  
以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。
  - 1) 難治性てんかんの場合
  - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
  - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「コフィン・サイリス症候群の分子遺伝学的解析と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学 小崎健次郎

### <診断基準>

原因遺伝子(*ARID1A* 遺伝子、*ARID1B* 遺伝子、*SMARCB1* 遺伝子、*SMATCA4* 遺伝子、*SMARCE1* 遺伝子、*PHF6* 遺伝子、*SOX11* 遺伝子等)のいずれかに変異を認めればコフィン-シリス症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期よりAの大基準を全て認めれば臨床診断する。

#### A. 臨床症状

大基準:

1. 第5指爪と末節骨の低～無形成
2. 発達遅滞、知的障害(軽度～重度)
3. 顔貌上の特徴

特徴の強い(coarseness)顔貌を呈する場合もあれば(古典型/A型)、それほど特徴の強くない場合もある(バリエーション型/B型)が以下を参照。

- ・濃い眉毛と長い睫毛～薄く細く弓状の眉毛
- ・幅広い鼻梁・鼻先
- ・厚い上下口唇を伴った幅広い口～薄い上口唇

小基準:

4. 外胚葉系の異常(多毛、濃い眉毛、長い睫毛、頭髪は薄い)
5. 成長障害(小頭症、子宮内発育遅延、低身長、体重増加不良、反復性感染症)
6. 臓器異常(先天性心疾患、摂食障害、胃腸の異常、泌尿器の異常、脳奇形とけいれん、視覚異常、難聴)

#### B 遺伝学的検査

*ARID1A* 遺伝子、*ARID1B* 遺伝子、*SMARCB1* 遺伝子、*SMATCA4* 遺伝子、*SMARCE1* 遺伝子、*PHF6* 遺伝子、*SOX11* 遺伝子に変異を認める。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 186 ロスムンド・トムソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ロスムンド・トムソン症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。類縁疾患としてRAPADILINO症候群、バレー・ジェロルド症候群があるが、同じ遺伝子座に異常を認めることから現時点では当該疾患に含めて取り扱う。

#### 2. 原因

DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RecQL4 の異常により、発症する。病因遺伝子は明らかになっているが、その機能については、不明な点が残されている。

#### 3. 症状

特徴的な皮膚所見が乳児期から認められる。浮腫性紅斑から毛細血管拡張、皮膚萎縮、色素沈着をきたす。特に、日光に暴露される箇所に強い。水疱を形成することもある。疎な毛髪、眉毛が認められる。前頭部の突出、鞍鼻などの顔面や拇指、橈骨の欠損など骨格の異常を示す。爪の形成不全がある。歯の異常も伴う。両側性の若年性白内障、生下時からの低身長、性腺機能低下も伴う。知的には正常なことが多い。さらに、癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併することが多い。皮膚症状を認めない場合をRAPADILINO症候群、頭蓋骨早期癒合、狭頭、短頭などを来す場合をバレー・ジェロルド症候群としている。

#### 4. 治療法

皮膚科、眼科、整形外科、小児科などが連携して治療にあたる必要がある。皮膚病変に関しては日光暴露をさける。皮膚萎縮症部位のレーザー治療により、毛細血管の拡張は改善する。白内障に対しては外科的治療が行われる。齲歯が起きやすいため、口腔内病変を定期的にチェックする。骨格の異常に対しては、対症療法が主体となる。また、骨肉腫の発症を含めた注意深い観察が必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う

#### 5. 予後

多形皮膚萎縮症があり、日光暴露により悪化するため避ける必要がある。若年性の白内障により繰り返す治療が必要となり、骨欠損等の骨格異常に対しては、リハビリテーションなどが必要となる。その他骨肉腫や癌腫の早期発見や治療を行う必要があり、生命予後はこれらによる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与しているも詳細は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(様々な病変に対する治療が継続する)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」

研究代表者 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長 金子英雄

## <診断基準>

確定診断された例を対象とする。

### 研究班作成の診断基準

#### A 症状

1. 多形皮膚萎縮症
2. 低身長
3. 骨格異常
4. 日光過敏症
5. 毛髪異常
6. 若年性白内障
7. 乳児期の難治性下痢
8. 爪異常
9. その他:毛細血管拡張症、色素沈着、成長遅延、性腺機能低下、角化異常

#### B 検査所見

1. FISH検査 (8番染色体の異常)
2. 皮膚生検 組織を免疫染色しRecQL4タンパク欠損を検出

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

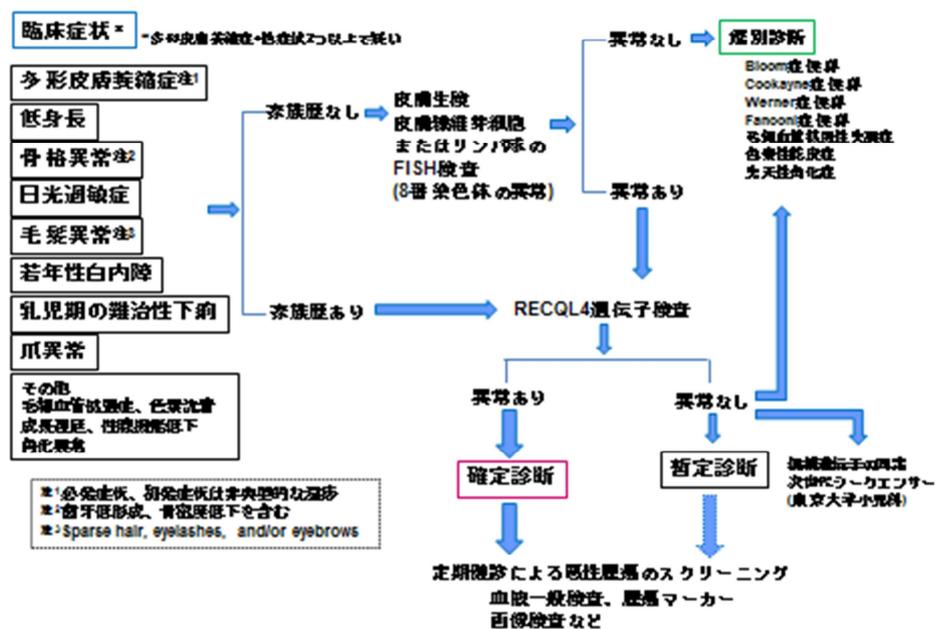
ブルーム症候群、コケイン症候群、ウェルナー症候群、ファンコニー症候群、毛細血管拡張性運動失調症、色素性乾皮症、先天性角化症、アクロゲリア

#### D 遺伝学的検査

1. RecQL4遺伝子の変異

A の症状を複数認め、C を鑑別し、D の遺伝子異常を認めた場合に確定診断する。

## Rothmund-Thomson症候群診断指針



## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 187 歌舞伎症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1981年に我が国で見いだされた先天異常症候群である。患者の切れ長の目をもつ顔貌が歌舞伎役者の隈取に似ることから歌舞伎症候群と命名された。国内外から約400例の報告があり、推定罹病率は1/32,000程度とされている。ほとんどが孤発例で家族例は極く少数である。

#### 2. 原因

臨床的に歌舞伎症候群と診断された患者の約70%に*KMT2D*遺伝子(*MLL2*遺伝子)の変異が認められる。*KMT2D*遺伝子(*MLL2*遺伝子)はヒストンメチル化酵素(H3K4)であり、歌舞伎症候群はヒストンメチル化異常症と考えられる。*KDM6A*遺伝子の変異を有する患者も報告されている。

#### 3. 症状

##### (1) 特徴的な顔貌(100%)

下眼瞼外側1/3の外反・切れ長の眼瞼裂(ほぼ100%)、外側1/2が疎な弓状の眉、先端がつぶれた鼻、短い鼻中隔、突出した大きな耳介変形

##### (2) 骨格系の異常(92%)

指短縮(特にV指、中節骨短縮)、脊柱側弯、椎体矢状裂、肋骨異常など

##### (3) 軽度～中等度の精神発達の遅れ(92%)

##### (4) 生後始まる成長障害(低伸長)(88%)

##### (5) 皮膚紋理異常(90%)

指尖部の隆起(finger pad)

#### 4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に難治性けいれんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約3,000～4,000人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が関与している)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

#### 5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

##### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

##### 2. 成人例

成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

### ○ 情報提供元

「ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発班」

研究代表者 吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

主要臨床症状 1 より歌舞伎症候群が疑われ、原因遺伝子 (*KMT2D* 遺伝子 (別名: *MLL2* 遺伝子)・*KDM6A* 遺伝子等) に変異を認めれば歌舞伎症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期から下記の症状を全て満たせば臨床診断される。

#### I. 主要臨床症状

1. 下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂を含む特徴的な顔貌
2. 指尖部の隆起
3. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

### 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 188 多脾症候群

## 189 無脾症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

内臓が左右対称性に形成される臓器錯位症候群のうち右側相同または左側相同を呈する症候群。無脾症または多脾症ともいわれる。ここでは、内臓が左右反転する内臓逆位は含まないものとする。無脾症では、通常脾臓は欠損している。50-90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、単心房、共通房室弁、単心室、総肺静脈還流異常、肺動脈閉鎖(狭窄)などが多い。多脾症では通常脾臓は分葉して複数認め、50-90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、奇静脈結合、下大静脈欠損、心房中隔欠損、両大血管右室起始症などが多い。

重症細菌性感染症(特に肺炎双球菌)に罹患しやすく、感染症での突然死もある。合併する心奇形によるが、単心房、単心室、肺動脈狭窄の組み合わせが多く高度のチアノーゼを呈し、生涯、心不全が持続し、予後が悪い。

#### 2. 原因

多くは原因不明。*connexin* 遺伝子、ホメオボックス遺伝子などの関与が考えられている。

#### 3. 症状

無脾症では心内合併奇形として、両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存、など多彩なものを認める。多脾症では、両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧、など多彩なものを認める。

症状は、主として合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。肺血流減少型が多く、その場合チアノーゼが高度。共通房室弁逆流で、高度心不全をきたすことがある。肺血流増加型は、肺高血圧となる。

無脾症では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌による髄膜炎、敗血症に罹患しやすく、ときに致命的で、突然死となる。感染性心内膜炎のリスクも高い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

多脾症では、合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。すなわち肺血流増加型では多呼吸・ほ乳不良などを認め、早期に肺高血圧をきたす。肺血流減少型ではチアノーゼを呈する。心内奇形なしの場合や心房中隔欠損のみの場合があるが、その場合には無症状である。洞徐脈、房室解離、発作性上室性頻脈などの不整脈を呈することも多い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

#### 4. 治療法

根治療法はない。合併心奇形に対する治療を行う。最終的には2心室修復は困難で、Fontan 手術となることが多い。細菌感染症に対するワクチン接種をおこなう。

多脾症では、洞機能不全などの不整脈に対する治療も必要となる。

#### 5. 予後

生命予後は合併心奇形による影響が大きい。重症感染症も大きな予後規定因子である。予後不良の疾患である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術も含め対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(ずっと症状は持続する)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

### <診断基準>

Definite を対象とする。

### 内臓錯位症候群の診断基準

#### 無脾症の診断基準

##### A

1. 両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存、などの先天性心疾患を有する。

##### B

1. 胸部エックス線: 対称肝を呈する。気管支は両側 eparterial bronchus (肺動脈が気管支と並走する)となる。
2. 血液像: 末梢赤血球に Howell-Jolly 小体を認める。
3. 心臓カテーテル検査: 心房造影による心耳形態(両側右心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
4. 造影 CT: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
5. 腹部 CT ないしエコー: 脾臓を認めない。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの

#### 多脾症の診断基準

##### A

1. 両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧などの先天性心疾患を有する。

##### B

1. 胸部エックス線: 気管支は両側 hyperarterial bronchus (肺動脈が気管支を乗り越える)となる。
2. 心臓超音波検査: 下大静脈欠損兼奇静脈結合を認める。
3. 心臓カテーテル検査: 心房造影による心耳形態(両側左心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
4. 造影 CT: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
5. 画像診断で、複数の脾臓を認める。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの

<重症度分類>

New York Heart Association(MYHA)分類を用いてⅡ度 以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 190 鰓耳腎症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

鰓耳腎(Branchio-oto-renal (BOR))症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。時に顔面神経麻痺を認めることがあるが、一般に知的発達には正常である。本症候群では難聴への早期介入が患者の言語発達を改善し、また腎症状の重症度が生命予後を左右する。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。腎臓、第2鰓弓に発現する EYA1 遺伝子の変異が約40%の頻度で認められる。SIX1、SALL1、SIX5 遺伝子変異も原因であるが、極めて頻度は低い。約半数で原因遺伝子が不明である。

#### 3. 症状

頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする。一般に知的発達は正常である。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。難聴は伝音性、感音性、混合性いずれのタイプもとり、治療可能なことも少なくない。そのため早期診断が重要である。腎症状はみられないこともあるが、重症な腎低形成のために生後早期に死亡した例もある。

#### 4. 治療法

特異的な治療法はない。先天性難聴に対しては、補聴器装着や人工内耳造設を行うことで聴力が改善することがある。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要である。頸瘻孔・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には、瘻孔切除術を行う。

#### 5. 予後

予後はさまざまであるが、腎障害が最も重要である。聴力異常への早期介入により、言語発達の改善も期待できる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約300人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常等が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

#### 4. 長期の療養

必要(難聴と腎障害が長期間持続する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

①聴覚で高度難聴以上または②CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授 飯島一誠

## <診断基準>

### 鰓耳腎(BOR)症候群の診断基準

#### 主症状

1. 第2鰓弓奇形（鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。）
2. 難聴(程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。
3. 耳小窩(耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹)、耳介奇形(耳介上部の欠損)、外耳、中耳、内耳の奇形(※参考所見)、副耳のうち1つ以上
4. 腎奇形(腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎など)

#### 遺伝子診断

1. EYA1もしくはSIX1に病原性のある変異を認める

#### ※参考所見

1. 外耳道奇形(外耳道閉鎖、狭窄)
2. 中耳奇形(耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形)
3. 内耳奇形(蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)

#### <診断のカテゴリー>

以下の①または②を鰓耳腎(BOR)症候群と診断する。

- ①家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、もしくは2つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。
- ②一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。

いずれの場合であっても、BOR症候群と同様の徴候を示す他の多発奇形症候群は除外する(Townes-Brocks症候群、チャージ症候群、22q11.2欠失症候群など)。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

①聴覚で高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

②腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 191 ウェルナー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1904年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体劣性の遺伝性疾患。思春期以降に、白髪、白内障などさまざまな老化徴候が出現することから、代表的な「早老症候群」の一つに数えられている。ウェルナー症候群(Werner syndrome)は白内障や白毛、脱毛など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから“早老症”と呼ばれる。

思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため40歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約2,000名、世界の報告の6割が日本人と我が国に多い。原因遺伝子が1994年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。

#### 2. 原因

第8染色体短腕上に存在するRecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)のホモ接合体変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

#### 3. 症状

20歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障(両側性の場合が多い)、高調性の嚙声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また低身長である場合が多い。

#### 4. 治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対しては一般にチアゾリジン誘導体が著効を示す。高LDLC血症にはスタチンが有効である。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

#### 5. 予後

死亡の二大原因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍であり、平均死亡年齢が40歳代半ばと言われてきたが、最近の研究により平均寿命が10年以上延長していることが示された

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約2,000人

#### 2. 発病の機構

不明(RecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解

明。)

3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯持続する)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
ウエルナー症候群の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

情報提供元

「研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座 教授 横手幸太郎」

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ウェルナー症候群の診断基準

#### 診断方法

Definite(確定): 主要徴候の全てもしくは3つ以上の主要徴候に加え、遺伝子変異を認めるもの

Probable(疑い): 主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

#### A 症状

---

##### I 主要徴候 (10才以後 40才まで出現)

---

1. 老年性毛髪変化 (白髪、禿頭など)
2. 白内障 (両側)
3. 皮膚の萎縮・硬化 (鶏眼や胼胝等)、難治性潰瘍形成
4. 軟部組織の石灰化 (アキレス腱等)
5. 鳥様顔貌

---

##### II その他の徴候と所見

---

1. 音声の異常(かん高いしわがれ声)
2. 糖、脂質代謝異常
3. 骨の変形などの異常 (骨粗鬆症等)
4. 非上皮生腫瘍または甲状腺癌
5. 血族結婚
6. 早期に現れる動脈硬化 (狭心症、心筋梗塞等)
7. 原発性性腺機能低下
8. 低身長及び低体重

---

##### III 遺伝子変異

---

1. RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (WRN 遺伝子) の変異

#### B 検査所見

1. 画像検査所見 両側アキレス腱部の石灰化 (火焰様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Hutchinson-Gilford progeria syndrome、Rothmund-Thomson syndrome、Bloom syndrome

(上記の疾患は老年様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。)

#### D 遺伝学的検査

1. RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (WRN 遺伝子) の変異

## <重症度分類>

3度以上を対象とする。

### ウェルナー症候群の重症度分類

- 1 度: 皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。
- 2 度: 皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。
- 3 度: 日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍<sup>注1)</sup>等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。
- 4 度: 下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。
- 5 度: ベッドまたは車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している。<sup>注4)</sup>

注1) 皮膚潰瘍(治療後瘢痕を含む): ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障をきたすなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2) 難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

注3) なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

注4) ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍(固形ならびに造血器腫瘍)を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 192 コケイン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

コケイン症候群(Cockayne syndrome ; CS)は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復(転写領域の DNA 損傷の優先的な修復)ができないことにより発症する常染色体劣性遺伝性の早老症である。1936年にイギリスの小児科医 Cockayne により「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体劣性形式で遺伝する。CSの本邦での発症頻度は2.7/100万人である。

#### 2. 原因

CSの責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)B・D・G群の原因である *XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)の5つである。CS患者の責任遺伝子は25%が *CSA*、75%が *CSB* であり、XP遺伝子関連は非常に稀である。これらの遺伝子異常により何故CSに老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

#### 3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌(小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮)、著明な発育・発達遅延 網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CTでは脳幹(特に基底核)の石灰化、MRIでは脱髄性変化がみられる。CSは臨床的にI型(古典型)、II型(先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III型(遅発型、成人発症)の3型に分類される。その他、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)との合併型(XP/CS)もある。本邦でみられるCSはほとんどがI型症例である。典型例(古典型)では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は10歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え15歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

#### 4. 治療法

CSは単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CSは紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

#### 5. 予後

CS患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後はIII型を除いてきわめて不良

である。I型CSは15～20歳、II型CS、XP合併型は5歳までに死亡することが多い。極めて稀なIII型CSでは60歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重度による。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常によるとされている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(10歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
CS重症度分類を用いてGrade 2以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所教授 橋本 隆

## <診断基準>

確定診断例を対象とする

### コケイン症候群の診断基準

#### ①CSの各種症状

##### 主徴候

##### (1) 著明な成長障害

- ・2歳で身長、体重、頭囲が5パーセントイル以下
- ・2歳以降はさらにパーセントイル値が減少する。I型、XP合併型では生後1歳前後から、II型では出生時から確認できるが、III型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある)

##### (2) 精神運動発達遅滞

- ・言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる

##### (3) 早老様の特徴的な顔貌\*1

- ・2歳前後で傾向が始まる、III型ではみられない場合あり

##### (4) 日光過敏症状

- ・臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水疱形成
- ・既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり

##### 副徴候\*2 (乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い)

##### (5) 大脳基底核石灰化、(6) 感音性難聴、(7) 網膜色素変性症

##### その他の徴候(年齢とともに出現、進行するが、CSに対する特異性は低い)

- (8) 白内障(II型では生下時から)、(9) 足関節拘縮(II型では生下時から)
- (10) 視神経萎縮(II型では生下時から)、(11) 脊椎後弯、(12) 齲歯、(13) 手足の冷感
- (14) 性腺機能低下、(15) 睡眠障害、(16) 肝機能障害、(17) 耐糖能異常

##### 予後に影響する合併症

- (18) 腎機能障害、(19) 呼吸器感染、(20) 外傷、(21) 心血管障害

## CS の診断基準（確定診断のためのガイドライン）

前述の症状の中で(1)～(4)のうち2項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

- A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異 \* 3 が同定される: CS と確定診断
- B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異 \* 3 が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
  - a. 症状(1)～(4)のうち2項目以上あり、DNA 修復試験 \* 4 での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子 \* 3 導入で相補あり)を認めれば CS と確定診断する
  - b. 主徴候(1)～(4)をすべてみたし、DNA 修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)を認めれば CS と確定診断する
  - c. DNA 修復試験未実施の場合
    - 1)主徴候(1)～(4)すべて、副徴候(5)～(7)のうち 2 項目以上
    - 2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)が否定される
    - 3)同胞が同様の症状から CS と確定診断されている
      - 1)に加え 2)もしくは 3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる

\* 1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

\* 2 副徴候に関して、(5)～(6)は典型例では2歳前後までには確認できるが、(7)は年長になって出現することが多い。

\* 3 CS 関連遺伝子とは *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、*XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)

\* 4 DNA 修復試験: 紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にした DNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

### <重症度分類>

CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、Ⅲ型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、Ⅰ型は CS の典型型で 2 歳頃から CS 症状を示し始め、学童期以降は重症化する。Ⅱ型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後はきわめて不良である。以下の重症度分類はすべての CS 病型に適応できる。

### CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6
腎障害	なし:0				あり:6
総計					

### CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6 以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症とする。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 193 プラダー・ウィリ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1956年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、10,000から15,000人に1人とされ、人種差はない。

#### 2. 原因

15番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25-28%)、同領域のメチル化異常(2-5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。

#### 3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

#### 4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応、の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

#### 5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1,000 人以下

#### 2. 発病の機構

不明(原因不明または病態が未解明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

「Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成研究班」

研究代表者 永井敏郎 獨協医科大学越谷病院 教授

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」研究班

研究代表者 有馬隆博 東北大学大学院医学系研究科 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 主要所見

ゲノム刷り込み現象 Prader-Willi 症候群

Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準

### 診断時年齢 DNA 診断の適応基準

- |         |  |
|---------|--|
| 出生～2 歳  | 1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下  |
| 2～6 歳   | 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下<br>2. 全般的な発達遅延  |
| 6～12 歳  | 1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往(筋緊張低下はしばしば持続)<br>2. 全般的な発達遅延<br>3. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と<br>中心性肥満(適切な管理がなされない場合)                         |
| 13 歳～成人 | 1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞<br>2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と<br>中心性肥満(適切な管理がなされない場合)<br>3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題<br>(易怒性や強迫症状など) |

【確定診断】: 下記の①または②に該当する場合

①プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。

②第 15 染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験で異常(過剰メチル化)が同定されること

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていてもHbA1c(NGSP値)>8.0、  
コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧>140/90mmHg  
が3ヶ月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義:

一晩(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI $\geq$ 5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類:

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数をAHI(Apnea Hypopnea Index)=無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸(Hypopnea)とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)が3~4%以上低下した状態、もしくは覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq \text{AHI}$ <15
中等症	$15 \leq \text{AHI}$ <30
重症	$30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 194 ソトス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ソトス (Sotos) 症候群は、NSD1 遺伝子の機能異常による大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群

#### 2. 原因

NSD1 遺伝子 (5 番染色体長腕 5q35 領域に座位) のハプロ不全による。NSD1 遺伝子を含む染色体微細欠失型 (Low copy repeat によるゲノム病) と NSD1 遺伝子内変異型とに分けられる。欠失型と変異型とでは一部症状の差異が指摘されている。

#### 3. 症状

大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れなどを認める。

ソトス症候群は、典型的な顔貌、乳幼児期の過成長 (身長ないし頭囲  $\geq +2SD$ )、精神発達の遅れを特徴とする。その他に、行動障害、高頻度に先天性心疾患、先天性腎・尿路異常、脊柱側彎、てんかん発作なども認める。

#### 4. 治療法

根治療法はなく、対症療法として、てんかん、腎疾患に対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に、心疾患、腎疾患、難治性てんかんが生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2500 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による)
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
  1. 小児例(18才未満)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例  
成人例は、1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。
    - 1) 難治性てんかんの場合。
    - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
    - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合
    - 4) 腎不全を伴う場合。CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

○ 情報提供元

「ソス症候群のスクリーニング・診断システム確立班」

研究代表者 富田 博秋 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野 准教授

「ソス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化研究班」

研究代表者 富田 博秋 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野 准教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

## <診断基準>

臨床診断例、確定診断例を対象とする

### ソトス症候群の診断基準

主要臨床症状1～3を認め、原因遺伝子(*MSD1* 遺伝子等)に点変異を認めるか、*MSD1*を含む5番染色体長腕に欠失を認める場合に、ソトス症候群と診断が確定する。変異や欠失を認めない場合もあり、下記の症状のうち1～4を全て満たす場合に本症候群と臨床診断される。

#### I. 主要臨床症状

1. 乳・幼児期の大頭症( $\geq 2SD$ )
2. 乳・幼児期の過成長( $\geq 2SD$ )
3. 頭が大きく長頭、大きい手足、前額・下顎の突出、高口蓋、眼瞼裂斜下、両眼隔離を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病における状態の程度に準ずる。

2. 成人例

以下の1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

4) 腎不全を伴う場合。

腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

### CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 195 ノーナン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ノーナン(N Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体優性遺伝性疾患。

#### 2. 原因

ノーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に關与する分子である PTPN11、SOS1、RAF1、RIT1、KRAS、BRAF、NRAS、SHOC2、CBL 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 40%の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

#### 3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

#### 4. 治療法

ノーナン症候群における心血管系異常の治療は通常と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

#### 5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 600 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常の關与が示唆されているが詳細は不明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

#### 5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

### 2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

#### ○ 情報提供元

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索」

研究代表者 青木 洋子 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 准教授

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」

研究代表者 松原 洋一 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

ヌーナン症候群診断基準

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3 身長	3パーセンタイル未満	10パーセンタイル未満
4 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6 その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

<診断のカテゴリー>

確実なヌーナン症候群:

- a. 1A と、2A～6A のうち 1 項目以上を満たす場合
- b. 1A と 2B～6B のうち 2 項目以上を満たす場合
- c. 1B と、2A～6A のうち 2 項目以上を満たす場合
- d. 1B と、2B～6B のうち 3 項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、PTPN11 などの RAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

参考) 上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される  
遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子すべてを調べても約60%にとどまる。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 196 ヤング・シンプソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群は、1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストニアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

#### 2. 原因

2011 年にヒストニアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した (Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

#### 3. 症状

診断基準は、以下の主要 6 症状からなる。1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常: 主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。主な合併症として、約 7 割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発。哺乳力が弱い、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難。筋緊張低下・後弓反張も認める。眼瞼裂狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たない。身長は正常かやや低い傾向にある。感覚器: 強度の弱視、難聴は多く、医療管理が必要な程度のもが多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としててんかんの合併がある。精神発達の遅れは中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

#### 4. 治療法

対症療法が中心。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対する処置や屈折異常に対するの眼鏡処方なども必要。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよりよい生活のために必要。

## 5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症(眼的合併症・難聴)も根治は不可能である。精神発達の遅れについては、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人
2. 発病の機構  
不明(*KAT6B* 遺伝子の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(多くの症状が継続する)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類  
以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
  - 1) 難治性てんかんの場合。
  - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
  - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

### ○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

「ヤング・シンプソン症候群の病因・病態解明と治療法開発のための基盤整備に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

### <診断基準>

原因遺伝子(*KAT6B*等)に変異を認めればヤング・シンプソン症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

#### A 主要臨床症状

1. 眼瞼裂狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 精神遅滞:中等度から重度
3. 眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常:内反足など
5. 内分泌学的異常:甲状腺機能低下症
6. 外性器異常:主に男性で停留精巣および矮小陰茎

主要臨床症状のうち1-3を必須とし、4項目以上を満たす場合にヤング・シンプソン症候群と臨床診断

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 197 1p36 欠失症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1番染色体短腕末端 1p36 領域の欠失によっておこる染色体異常症候群である。成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどの症状を来す。

#### 2. 原因

先天的な要因による1番染色体短腕末端の欠失が原因である。1番染色体短腕末端の欠失が単独で突然起こる場合と、両親のうち一方の均衡転座が原因となる不均衡転座による場合がある。

#### 3. 症状

成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどが主な症状である。落ちくぼんだ眼、尖った顎などの特徴的な顔貌もほぼ全例に認められる。乳児期には筋緊張低下、哺乳不良が認められることがある。合併症として先天性心疾患、難聴、斜視、白内障、肥満、稀に神経芽細胞腫を生じることがある。

#### 4. 治療法

根本的な治療法はない。ただし、発達の遅れや筋緊張低下に対して、乳幼児期早期からの療育訓練により症状の緩和が得られる可能性がある。けいれん発作に対しては、抗けいれん剤による加療によって寛解が得られる可能性があり、発達予後の改善にも有効である。また、患者家族にとっては、遺伝学的診断に基づく遺伝カウンセリングが欠かせない。

#### 5. 予後

精神発達遅滞は治癒することなく生涯にわたって持続する。てんかん発作の予後にはばらつきがあり、寛解が得られる場合もあれば、生涯にわたって持続する場合もある。先天性心疾患を合併している場合には、その治療の成否が生命予後に影響する。100人中2人程度で原因不明の突然死の報告があり、注意を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(1番染色体短腕末端から2Mb前後の領域を欠失すると主な症状を引き起こすと考えられているが、原因遺伝子は特定されていない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯にわたり症状が持続)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準あり[日本小児遺伝学会承認申請中])

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

情報提供元

「1p36 欠失症候群の実態調査と合併症診療ガイドライン作成」

研究代表者 東京女子医科大学 准教授 山本 俊至

## <診断基準>

Definiteを対象とする。

### 1p36 欠失症候群の診断基準

#### A 症状

##### 【大症状】

- I. 精神発達遅滞(IQ 70 未満)
- II. 特徴的顔貌(まっすぐな眉毛、落ち窪んだ眼、眼間狭小、尖った顎)
- III. てんかん発作(てんかん発作のタイプは様々であり、點頭てんかんを生じる場合もある。)

\*I、II は必須項目。III は必須ではない。

##### 【小症状】(合併しうる症状)

- I. 先天性心奇形や心筋症などの心疾患
- II. 大脳皮質の形成障害
- III. 口唇・口蓋裂、軟口蓋裂とそれによる鼻咽腔閉鎖不全
- IV. 大泉門の閉鎖遅延
- V. 指趾の変形
- VI. 甲状腺機能低下
- VII. 視力調節障害
- VIII. 難聴
- IX. 尿道下裂
- X. 肥満
- XI. その他

#### B 検査所見

上記症状より 1p36 症候群と考えられた患者において、何らかの遺伝学的検査により 1 番染色体短腕サブテロメアの欠失を確認することにより確定される。ただし、テロメアから 1.8~2.2Mb の領域の欠失を含んでいること。これよりテロメア側だけの欠失や、これよりセントロメア側の欠失は除外される。2.2Mb よりセントロメア側だけの欠失は、proximal 1p36 欠失症候群に分類される。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Prader-Willi 症候群

#### D 遺伝学的検査

##### 1. 染色体 1p36 領域の欠失

##### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち大症状の I、II を認め、染色体 1p36 領域の欠失を認めたもの。

Possible: Aのうち大症状の I、II を認めたもの。

## <重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 198 4p 欠失症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

4番染色体短腕に位置する遺伝子群の欠失により引き起こされる疾患であり、重度の精神発達の遅れ、成長障害、難治性てんかん、多発形態異常を主徴とする。

#### 2. 原因

染色体検査により4番染色体短腕(4p16.3 領域)に欠失があることが証明されるため、4番染色体短腕に位置する遺伝子群の半数不全(haplo-insufficiency)が原因である。

#### 3. 症状

特徴的顔貌、成長障害、重度の精神発達の遅れ、筋緊張低下、難治性てんかん、摂食障害など

#### 4. 治療法

精神発達の遅れにたいしては、運動発達、認知、言語、社会性の能力を伸ばすための訓練などを行う。けいれんに対しては、抗けいれん薬(バルプロ酸、Ethosuximide、Diazepam 等)の投与を行う。摂食障害に対しては、摂食訓練を行う。また、胃食道逆流症がある場合は胃瘻造設、噴門部縮小術などの外科的治療を行う。心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人以下
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
  1. 小児例(18才未満)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例  
成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
    - 1) 難治性てんかんの場合。
    - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
    - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ゲノムコピー数異常を伴う先天奇形症候群(ウォルフヒルシュホーン症候群を含む)の診断法の確立と患者数の把握に関する研究班」

研究代表者 福嶋 義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

#### <診断基準>

乳・幼児期から下記の主要臨床症状を全て認め、染色体検査により第4番染色体の4p16.3領域が欠失している場合、4p欠失症候群と診断する。

#### 主要臨床症状

1. 精神発達遅滞
2. けいれん発作
3. “ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻

染色体検査には、ギムザ染色(G-banding)法・4p欠失症候群責任領域を含むプローブを用いたFISH法もしくはマイクロアレイ染色体検査が用いられる。

### <重症度分類>

#### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

#### 2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

### 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 199 5p 欠失症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

5p 欠失症候群は 5 番染色体短腕の部分欠失に基づく染色体異常症候群の一つである。本症候群の頻度は 15,000～50,000 出生に 1 人とされ、また精神発達の遅れを示す患者 350 人に 1 人の割合を占めるとされる。小頭症、小顎症、発達の遅れ、筋緊張低下を主徴とする。

#### 2. 原因

本症候群の原因となる染色体構造変化として、85%が 5p 欠失症候群責任領域を含む 5 番染色体短腕の欠失、12%が不均衡型相互転座、5%が二系統の構造異常による染色体モザイク、約 1%が両親いずれかの持つ染色体逆位に由来した構造異常による発症とされる。

#### 3. 症状

低出生体重(2,500 g 未満)、成長障害、新生児期から乳児期に認める甲高い猫のなき声のような啼泣は高頻度に認められる特徴的所見である。この他に小頭、丸顔、眼間開離、小顎、内眼角贅皮、耳介低位などの顔貌所見や筋緊張低下、精神運動発達の遅れの所見を伴う。思春期から成人期以降では小頭が顕著になり、面長の顔や大きな口などが目立つようになり、筋緊張亢進へと変化するなど、年齢とともに臨床所見の変化を認める。

#### 4. 治療法

年代ごとに注意すべき合併症が異なるため、それに応じた治療、対応が必要となる。新生児期は主に呼吸症状や哺乳障害の治療、成長障害の管理が中心となる。てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により予後が左右される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1,000 人以下 (5 万出生に 1 人, おそらく 1000 人以下と推定される。)

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は、以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究代表者 山本俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

乳・幼児期から下記の主要臨床症状を全て認め、染色体検査により第5番染色体の5p15領域が欠失している場合、5p欠失症候群と診断する。

#### 主要臨床症状

1. 新生児期から乳児期に認める甲高い啼泣
2. 小頭症
3. 成長障害

染色体検査には、ギムザ染色(G-banding)法・5p欠失症候群責任領域を含むプローブを用いたFISH法もしくはマイクロアレイ染色体検査が用いられる。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1) ~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

### 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 200 第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

14 番染色体父親性ダイソミー症候群は、14 番染色体長腕の 32.2 領域(14q32.2)に存在するインプリンティング遺伝子の発現異常により生じる。羊水過多、小胸郭による呼吸障害、腹壁異常、特徴的な顔貌を示す。治療法は未確立で、対症療法が中心となる。

#### 2. 原因

14 番染色体父親性ダイソミー:患者の 14 番染色体がともに父親由来であるために正常では父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子が過剰発現となり、母性発現遺伝子の発現が消失することにより疾患が生じる。父性発現遺伝子の過剰発現および母性発現遺伝子の消失を引き起こす遺伝学的原因としては母親由来アレル上の 14q32.2 インプリンティング領域を含む微小欠失、14 番染色体がともに父親に由来する 14 番染色体父親性ダイソミー (UPD(14)pat)、UPD(14)pat も微小欠失も認めずメチル化可変領域の過剰メチル化を示すエピ変異がある。微小欠失、ダイソミーは染色体構造異常であるが、エピ変異のメカニズムは不明である。

#### 3. 症状

胎児期は、羊水過多を認める。羊水過多は、妊娠中期から始まり複数回の羊水穿刺を必要とする場合が多い。胎盤の過形成も認められる。出生後はベル型と形容される小胸郭による呼吸障害が認められ、ほとんどの症例で数ヶ月にわたる人工呼吸管理を必要とするが経過とともに胸郭異常は改善する。また、臍帯ヘルニアや腹直筋の離開といった腹壁の異常を認める。前額部突出、眼瞼裂の縮小、平坦な鼻梁、小顎といった特徴的な顔貌を示す。多くの症例で哺乳不良が認められる。長期生存例では精神発達の遅れを認めている。

#### 4. 治療法

対症療法が中心となる。94%で出生直後より人工呼吸管理を必要とする。その後も呼吸障害があれば、人工呼吸管理を必要とする。摂食障害をみとめる場合、経管栄養を行う。経管栄養は、平均 7 か月程度で経口摂取が可能となるが、年余にわたり継続を要する場合もある。巨大な臍帯ヘルニアに対しては外科的治療が選択される。

#### 5. 予後

摂食障害と呼吸障害が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による)
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準  
あり(学会および研究班による診断基準あり)
6. 重症度分類
  - 1) ~3)のいずれかに該当する者を対象とする。
    - 1) 難治性てんかんの場合
    - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。
    - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患」

研究代表者 鏡 雅代 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部 研究員

「14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断・治療指針作成」

研究代表者 鏡 雅代 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 室長

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」 研究代表者

小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

## <診断基準>

### 14 番染色体父親性ダイソミー症候群の診断基準

乳・幼児期からの特徴的な小胸郭を認め、下記の症状より 14 番染色体父親性ダイソミー症候群が疑われる場合、14 番染色体インプリンティング領域内のメチル化可変領域である IG-DMR、MEG3-DMR の高メチル化を認めれば、14 番染色体父親性ダイソミー症候群と診断する。

#### I 主症状

- ・ 乳・幼児期からの特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- ・ 腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- ・ 前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中を含む特徴的顔貌
- ・ 妊娠中羊水過多および胎盤過形成

#### II 副症状

- ・ 発達遅延
- ・ 摂食障害
- ・ 翼状頸・短頸
- ・ 喉頭軟化症
- ・ 関節拘縮
- ・ 側弯症
- ・ 鼠径ヘルニア

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 201 アンジェルマン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする疾患である。15,000 出生に一人くらいの頻度で、日本では 500～1000 人程度が確認されている。

#### 2. 原因

15 番染色体 q11-q13 に位置する刷り込み遺伝子 UBE3A の機能喪失により発症する。UBE3A は神経細胞では母由来アレルのみが発現しており、ゲノム刷り込み現象により発現が制御されている。UBE3A 機能喪失の機序として、母由来染色体 15q11-q13 の欠失、15 番染色体の父性片親性ダイソミー、刷り込み変異、UBE3A の変異が知られている。UBE3A は経験依存的シナプス可塑性に必須の蛋白と考えられており、経験依存的シナプス可塑性の障害が脳障害の主要な原因と考えられている。

#### 3. 症状

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動異常、睡眠障害、低色素症、特徴的な顔貌(尖った下顎、大きな口)。

#### 4. 治療法

てんかん発作に対しては抗てんかん薬、睡眠障害に対しては睡眠薬などの対症療法。包括的な療育が望まれる。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存が生命予後を左右する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

500～1000 人程度

#### 2. 発病の機構

不明(原因不明または病態が未解明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

#### 5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

### 2. 成人例

成人例は、1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

#### 1) 難治性てんかんの場合

#### 2) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

## ○ 情報提供元

「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究班」

研究代表者 大橋 博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」

研究代表者 有馬 隆博 東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

15番染色体の15q11.2-15q11.3領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子(*UBE3A* 遺伝子等)に変異を認め、下記の症状3および4を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。

#### I. 主要臨床症状

1. 容易に引き起こされる笑い
2. 失調性歩行
3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞
5. てんかん発作

## <重症度分類>

### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

### 2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 202 スミス・マギニス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

17 番染色体短腕の中間部欠失による先天異常症候群である。特徴的な顔貌、精神発達の遅れ、先天性心疾患、難治性てんかん、自傷行為、行動異常を呈する。レム睡眠の減少や欠如による睡眠障害を認める患者もいる。

#### 2. 原因

2本の17番染色体の一方で、17p11.2領域の欠失が原因である。欠失領域内のRAI1遺伝子が発症に関与していると考えられているが詳細は不明である。

#### 3. 症状

特徴的な顔貌、精神発達の遅れ、自傷行為、行動異常を呈する。レム睡眠の減少や欠如による睡眠障害を認める患者もいる。約半数の患者で心疾患を認める。

#### 4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(染色体異常による)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

#### 4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

#### 5. 診断基準

あり(学会作成の診断基準有り)

#### 6. 重症度分類

##### 1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

## 2. 成人例

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

### ○ 情報提供元

「顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群(スミスーマゲニス症候群を含む)の 3 次元デジタル画像解析の復元データに基づく診断基準の作成と患者数の把握に関する研究班」

研究代表者 奥山 虎之 国立成育医療センター 臨床検査部 部長

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

### <診断基準>

下記の臨床症状により、スミス・マギニス症候群を疑い、*RAI1* 遺伝子を含む17番染色体短腕に欠失を認める場合か、原因遺伝子(*RAI1* 遺伝子等)に点変異を認めるときに、スミス・マギニス症候群と診断が確定する。欠失や変異を認めない場合には診断不能である。

#### I. 主要臨床症状

1. 睡眠障害
2. 短頭を伴う平坦な顔を含む特徴的な顔貌
3. 短指
4. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

### 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 203 22q11.2 欠失症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

22q11.2 欠失症候群は、患者の 80%は先天性心疾患を合併し、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症などを主徴とする。4,000~5,000 人に 1 人の頻度で発生する希な疾患である。染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。心疾患は、ファロー四徴症、肺動脈弁欠損、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈の合併などがあり、手術がしばしば困難で、手術後遠隔期に心不全などによる死亡例もある。さらに、合併する免疫低下、血小板減少、肺高血圧などにより手術死亡の報告もあり、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良の疾患である。患者はたとえ生存しても、発達遅延や精神疾患、統合失調症などによる生活面の長期にわたる支障を来す。

#### 2. 原因

染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。

#### 3. 症状

22q11.2 欠失症候群は、発達遅延、特徴的顔貌、先天性心血管疾患、口蓋裂、胸腺低形成、低カルシウム血症など多様な臨床症状を伴う。

22q11.2 欠失症候群の生命予後に深く関わるのが心血管疾患の重症度であり、ファロー四徴症や大動脈弓離断の合併が多く認められる。チアノーゼ、心不全症状を呈する。重症な心奇形に加え、低身長、血小板減少、汎血球減少、痙攣、斜視、気管支軟化症、脳萎縮、白内障、尖足、側弯症、腎奇形、尿道下裂、鎖肛、鼠径ヘルニアなど 180 以上の臨床症状が報告されている。

#### 4. 治療法

新生児期から個々の症例に適した手術計画を立て、生涯にわたって、臨床症状に基づいた生活指導や治療を続ける必要があるが、病態、最適な手術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後については、いまだ不明である。

#### 5. 予後

未だ効果的な治療方法は未確立で、予後不良の疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4,500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(一般に広く用いられている定義としての基準あり)
6. 重症度分類  
New York Heart Association 機能分類を用いて II 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「22q11.2 欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究」  
研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

<診断基準>

Definite を対象とする。

22q11.2 欠失症候群の診断基準

A 症状

先天性心疾患、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症など

B 遺伝学的検査

染色体検査で FISH 法にて 22q11.2 欠失を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めるなどより当該疾患を疑い、Bを満たすもの

<重症度分類>

New York Heart Association 機能分類を用いて II 度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 204 エマヌエル症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

エマヌエル症候群は特異顔貌、口蓋裂、小顎症、先天性心疾患、精神運動発達遅滞を呈する先天性奇形症候群である。22番過剰派生染色体症候群、11/22混合トリソミーなどとも呼ばれており、染色体転座  $t(11;22)$  に由来する22番派生染色体を47本目の染色体として過剰に持つことが本疾患の原因である。近年の分子遺伝学研究的進歩により、本疾患の発生頻度が予想外に高いことがわかってきた。

#### 2. 原因

患者の染色体核型は、47, XX or XY, +der(22)t(11;22)(q23;q11)で、11q23より遠位側と22q11より近位側の混合トリソミーである。その染色体領域にあるどの遺伝子が発病に関わっているのか不明である。

両親のどちらかが均衡型染色体転座  $t(11;22)(q23;q11)$  の無症状保因者であり、患者の過剰22番派生染色体 der(22)は、親の配偶子形成時の第1減数分裂における3:1分離により過剰となる。染色体転座  $t(11;22)(q23;q11)$  自体は、11q23と22q11にあるpalindromic AT-rich repeatsが精子形成時に十字架型の2次構造をとることで、染色体DNAが切断され、誤ってつなぎかわることにより発生する。

#### 3. 症状

染色体異常による先天性奇形症候群である。特異顔貌(小頭症、耳前の小孔や小突起、眼裂斜上など)、口蓋裂、小下顎(ピエールロバン連鎖)、先天性心疾患(心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など)、精神運動発達遅延である。子宮内発育不全があり、出生体重はやや小さい。新生児期の呼吸障害、筋緊張低下、哺乳困難の頻度が高く、その後も体重増加不良を呈する。精神運動発達遅延が必発で、多くのマイルストーンは遅れる。先天性股関節脱臼の頻度が高いこともあり、処女歩行も遅れるが、多くは最終的には補助にて歩行が可能である。ある程度の言語は理解可能だが、発語は非常に少ない。合併症として、繰り返す感染症、とくに中耳炎、それに伴う聴力障害、視力障害、難治性けいれんなどがある。

#### 4. 治療法

現時点では対症療法のみである。

#### 5. 予後

予後不良であるが、稀少疾患であるため、成人例のまとまった報告がなく、詳細は不明である。ただ、ダウン症候群よりも先天性心疾患の程度が重く、精神運動発達遅滞の程度も強く、身体障害や知的障害が生涯継続することから、ダウン症候群より平均寿命がはるかに低いと推測される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(染色体異常によるが、その染色体領域にあるどの遺伝子が原因か不明。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養  
必要(染色体疾患であり、生下時より発症、生涯継続する)
5. 診断基準  
あり(広く一般的に用いられている診断基準あり)
6. 重症度分類  
1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。  
1) modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を満たす場合。  
2) 難治性てんかんの場合。  
3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

情報提供元

「エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査班」

研究代表者 藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授・倉橋浩樹

### <診断基準>

子宮内発育不全があり、特異顔貌(小頭症、耳前の小孔や小突起、眼裂斜上など)、口蓋裂、小下顎(ピエールロバン連鎖)、先天性心疾患(心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など)などから疑い、染色体検査で以下の異常があった場合に診断する。

#### 染色体検査(G分染法)

47,XX or XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)

## <重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

2) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 205 脆弱 X 症候群関連疾患

## 206 脆弱 X 症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

X 染色体長腕末端部の *FMR1* 遺伝子に存在する 3 塩基 (CGG) 繰り返し配列が、代を経るごとに延長するために発症するトリプレットリピート病の一つである。50 から 200 の CGG 繰り返し配列をもつヒトのなかで、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群といった脆弱 X 症候群関連疾患を発症することがある。この CGG 繰り返し配列が 200 を超えると小児期から知的障害や発達障害を伴う、脆弱 X 症候群となる。

#### 2. 原因

染色体 Xq27.3 に存在する *FMR1* 遺伝子の異常により発症する。患者では、遺伝子内の 3 塩基 (CGG) 繰り返し配列が延長している。正常では 50 以下の繰り返し配列数であるが、脆弱 X 症候群関連疾患では 50 ～200 繰り返し配列、脆弱 X 症候群では 200 を超える繰り返し配列が認められる。遺伝子異常により神経細胞の核内に凝集体が形成され、神経細胞の機能障害になることが推測されている。

#### 3. 症状

脆弱 X 症候群関連疾患では、50 歳を過ぎてから、進行性の小脳失調、パーキンソン様症状、認知障害、精神症状などが発症し、その症状は進行する。

脆弱 X 症候群では、男性患者は発達障害や重度の知的障害を伴う。身体的には細長い顔、大耳介、巨大睾丸が特徴とされている。思春期以降、様々な精神症状を呈することも多く、15%から 20%程度の男性患者はてんかんを伴う。関節の過伸展、扁平足、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害なども合併することがある。

#### 4. 治療法

現在、本質的な治療法は研究段階であり、特別な治療法はまだない。そのため対症療法が中心となり、精神症状に対する向精神薬投与を行ったり、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害などの症状に応じて個々に対応する必要がある。

#### 5. 予後

発症すると症状は進行し、一生涯生活の障害が続く。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明 (*FMR1* 遺伝子の異常が示唆される)

3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(日本小児神経学会及び研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

**○ 情報提供元**

「日本人脆弱 X 症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究班」

研究代表者 鳥取大学 教授 難波 栄二

### <診断基準>

Definite を対象とする。

### 【脆弱 X 症候群関連疾患(脆弱 X 随伴振戦／失調症候群)の診断基準】

#### A 症状

1. 小脳失調
2. 運動時振戦
3. パーキンソンニズム
4. 認知症
5. 知的障害

#### B 検査所見

1. MRI 検査にて MCP (middle cerebellar peduncles) 兆候

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. パーキンソン病
2. 脊髄小脳変性症
3. ハンチントン病
4. 大脳皮質基底核変性症
5. 進行性核上性麻痺
6. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

#### D 遺伝学的検査

*FMR1* 遺伝子の変異 (CGG 繰り返し配列の延長 (50～200 繰り返し)) を証明することが確定診断となる。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Definite を対象とする。

#### 【脆弱 X 症候群の診断基準】

##### A 症状

1. 知的障害(男性では重度、女性は軽度から重度まで幅がある)は必須症状。
2. 顔貌の特徴(大耳介、細長い顔)、巨大睾丸、行動異常(自閉的症候、他動、注意欠陥)、学習障害、関節の過伸展、扁平足などは参考症状。

##### B 検査所見

遺伝学的検査以外に特徴的な検査所見はない

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

広汎性発達障害、注意欠陥多動障害、Prader-Willi 症候群、他の知的障害

##### D 遺伝学的検査

1. *FMR1* 遺伝子の変異(CGG 繰り返し配列の延長(通常 200 繰り返し以上))を証明することが確定診断となる。
2. 染色体検査での Xq27.3 の脆弱部位の検出は参考とする(すべての患者で陽性にはならない)。

##### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1 を満たし、D-1 を満たすもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

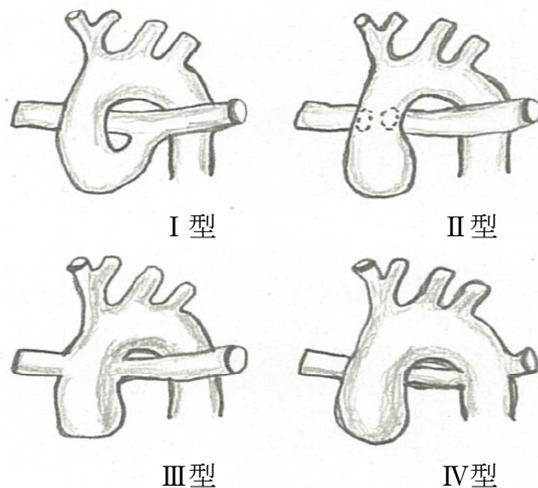
## 207 総動脈幹遺残症

### ○ 概要

#### 1. 概要

一般的に大きな心室中隔欠損を有し、左右両心室から単一の動脈に血液を駆出することで、大動脈、肺動脈、および冠動脈に血液を供給する先天性心疾患である。肺血圧を伴う肺血流増多と、総動脈幹弁形成不全による弁逆流により、出生後ただちに心不全症状を呈することが多い。

Collett and Edwards の分類



#### 2. 原因

正常兩大血管の発生過程においては、右心室原基と大動脈囊の間に発生した円錐動脈幹の左右両側から隆起が出現し、癒合することで円錐動脈幹中隔が形成され、最終的に大動脈と肺動脈に分離する。本症は隆起が形成されないか、または発達が不十分で癒合できず、動脈幹中隔が形成されなかったためである。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

新生児期または乳児期早期に重篤な心不全症状で発症することが多い。症状の重さは肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度に依存する。チアノーゼには気づかれない症例もある。総動脈幹弁逆流が多い症例では、bounding pulse を認める。

#### 4. 治療法

##### 【内科的治療】

薬物による心不全治療を行うが、出生後肺血管抵抗が低下すると肺血流量は増加し、心不全コントロー

ルは困難となる。

#### 【外科的治療】

肺血流増多による肺高血圧および心不全症例には、姑息手術として肺動脈絞扼術を施行する。最終的な根治手術として Rastelli 手術を施行する。総動脈幹弁の形態異常が強い症例では弁形成、弁置換手術や homograft による大血管再建術も施行される。心臓移植が必要となる症例もある。

#### 5. 予後

手術を施行しない自然歴は極めて不良のため、新生児期または乳児期早期の手術が必要である。新生児期の死亡例は多く、姑息手術後の死亡例も少なくない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

### 総動脈管幹遺残症の診断基準

#### 臨床所見

臨床像は肺血流量と総動脈幹弁の逆流の程度による。肺血流量は程度の差こそあれ多くなるため、肺高血圧を伴う心不全症状が主体である。総動脈幹弁逆流により心不全症状は悪化する。チアノーゼは必発であるが、肺血流量の多さで程度は軽くなる。

理学所見としてⅡ音は単一で亢進する。総動脈幹弁逆流のために相対的狭窄ともなり、to and fro murmur が聴取される。

#### 【胸部 X 線所見】

心拡大は必発であるが、肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度による。  
心基部は総動脈幹のため狭小化する。

#### 【心電図】

電気軸は正常軸から右軸を呈し、左房負荷所見と右室肥大所見を呈する。

#### 【心エコー図】

- ①総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。
- ②肺動脈は総動脈幹から主肺動脈または左右肺動脈が別々に分枝する。
- ③総動脈幹弁は症例により2弁～6弁とさまざまであるが、程度の差こそあれ弁逆流を認める。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

- ①総動脈幹から上行大動脈および肺動脈にカテーテルの挿入が可能である。
- ②肺高血圧を呈する。
- ③両心室いずれの造影においても総動脈幹を介して、大動脈と左右の肺動脈が造影される。総動脈幹造影により弁逆流を認める。

#### 【診断】

心エコーまたは心臓カテーテル検査のいずれかにおいて、①～③の全てを満たす場合を総動脈幹遺残症と診断する。

<重症度分類>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 208 修正大血管転位症

## 209 完全大血管転位症

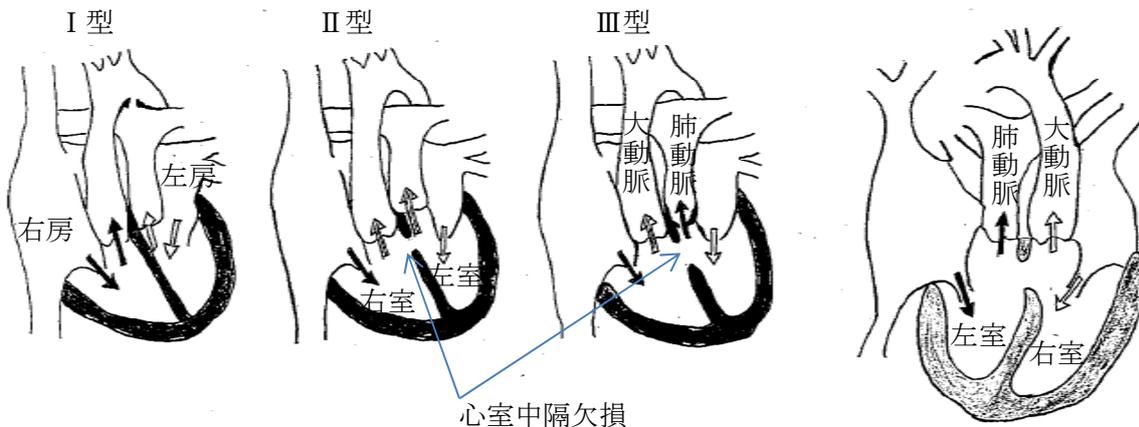
### ○ 概要

#### 1. 概要

大血管転位症には、完全大血管転位症と修正大血管転位症が含まれる。完全大血管転位症とは、右房と右室、左房と左室が正常につながり、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している先天性心疾患である。心室中隔欠損のないⅠ型、心室中隔欠損を合併するⅡ型、心室中隔欠損+肺動脈狭窄合併のⅢ型（および心室中隔欠損のない肺動脈弁なし弁下狭窄合併のⅣ型）に分類する。

#### 完全大血管転位

#### 修正大血管転位



修正大血管転換症とは、左右の心室が入れ替わり、右房→解剖学的左室(右側)→肺動脈へ繋がり、左房→解剖学的右室(左側)→大動脈が起始する。血液の流れは、正常と同様に、静脈血は肺動脈へ、動脈血は大動脈へ流れる。しかし、心室中隔欠損や心室中隔欠損+肺動脈狭窄の合併が多く、それぞれの血行動態と臨床症状を呈する。心房心室の特異なつながりのため、房室ブロックや頻拍発作などの不整脈が多い。または、解剖学的右室は解剖学的左室と異なり、一生涯、120mmHg以上の血圧を維持することは不可能であり、成人期に解剖学的右室の心不全が発症する。

#### 2. 原因

完全大血管転位症では、正常では螺旋状に発生する円錐動脈幹中隔が直線的に発生したと考えられる。修正大血管転換症では、発生初期に原始心筒が正常の右への屈曲ではなく、左に屈曲するために発生すると考えられるが、その原因は不明である。

#### 3. 症状

完全大血管転位症のⅠ型は生直後からチアノーゼが強い。Ⅱ型ではチアノーゼは軽いものの多呼吸、哺乳困難、乏尿などの心不全症状が強い。Ⅲ型は肺動脈狭窄が適度であればチアノーゼも心不全症状も軽い。心房位転換術後は成人期になって、三尖弁閉鎖不全、右室不全、不整脈による動悸が出てくる。

修正大血管転位症では、心室中隔欠損と肺動脈狭窄・閉鎖合併例ではチアノーゼを示す。大きい心室中隔欠損では乳児期から心不全をみる。房室ブロック、頻拍発作も多い。心内合併奇形を伴わない例は当

初無症状であるが、成人期になって房室ブロック、三尖弁閉鎖不全、右室(解剖学的)不全が出てくる。

#### 4. 治療法

外科治療としては、完全大血管転位症のⅠ型、Ⅱ型では大血管スイッチ術を実施する。Ⅲ型では幼児期に Rastelli 手術が選択される。これらができない場合には、心房位転換術を施行する。修正大血管転位症では、心室中隔欠損パッチ閉鎖や心外導管を用いて解剖学的左室と肺動脈を結ぶ Rastelli 手術が行われる。解剖学的右室機能の長期予後を考慮して、心房位転換術と Rastelli 手術や大血管スイッチ術を組み合わせ、左室を動脈側心室とする解剖学的修復術が試みられている。難治性心不全の状態では、外科的修復が不可能で、内科的対症療法に限られ、心臓移植以外に救命の方法がない。

#### 5. 予後

完全大血管転位症では、治療介入なしでは1ヶ月で50%が、6ヶ月で85%が死亡する予後不良の疾患である。近年、Ⅰ型、Ⅱ型での大血管スイッチ手術遠隔期の予後は比較的良好になってきているが、心房位転換術後は右室が体心室であるため、成人期になって、右心機能の破綻、難治性不整脈や三尖弁閉鎖不全による難治性心不全を来す。

修正大血管転換症では、合併奇形の重症度や右室機能不全などによる死亡があり、10年生存率が64%との報告もある。また、房室ブロックは加齢とともに増え、かつ重症化する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約900人(修正大血管転位症及び完全大血管転位症の合計)

##### 2. 発病の機構

不明(解剖学的右心室を体心室としているため、長期の圧負荷のため心機能が破綻する。)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立

##### 4. 長期の療養

必要

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

NYHA を用いてⅡ度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

修正大血管転位症、完全大血管転位症は、心臓超音波検査や心臓カテーテル検査でいずれかに診断されたものを対象とする。

### 1. 修正大血管転位症

【心エコー図】左右の心房位が正常で、解剖学的左室と解剖学的右室が左右逆転している。それにより大動脈は解剖学的右室から、肺動脈の左前方から起始する。大血管の短軸断面では、大動脈－肺動脈の位置関係は左前－右後になる。また大動脈と肺動脈は並行している。心室中隔欠損、肺動脈狭窄や肺動脈閉鎖合併の症例がある。

【心臓カテーテル・造影所見】右心房から挿入した心室造影では、解剖学的左室構造を認め、この心室から肺動脈が後上方へ起始する。一方、前方に位置する大動脈から挿入した心室造影では、解剖学的右室構造を認める。

### 2. 完全大血管転位症

【心エコー図】大動脈は右前、肺動脈は左後の関係で、後方の血管が左右に分枝し肺動脈であることを示す。I型では心室中隔欠損がなく、生後数日で左室圧は低下し心室中隔が左室側に凸になる。II型では心室中隔欠損を認め、肺動脈は太い。円錐部中隔の前方偏位があれば大動脈縮窄・離断の合併を疑う。III型では、弁性狭窄または円錐中隔が後方偏位して肺動脈弁下狭窄がある。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

右心房と右室、左心房と左室が正常につながり、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している所見。冠動脈の走行は重要で、大血管転換術の際には必要な情報となる。

<重症度分類>

NYHA 分類 II 度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

- 210 単心室症
- 211 左心低形成症候群
- 212 三尖弁閉鎖症
- 213 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

## ○ 概要

### 1. 概要

単心室症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖症の総称を単心室循環症候群という。単心室循環症候群とは、体循環と肺循環の双方を、機能的に一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患群の総称である。全て、先天性であり、後天性の疾患は存在しない。なお、単心室とは、形態的に心室が一つのみ存在することを意味するものではない。

単心室循環症候群では、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの心不全症状を呈する。肺血流は増加、減少の双方が存在し、心室レベルで血液が右-左短絡するため、酸素投与に反応しない低酸素血症を生じる。肺高血圧、肺血管低形成を合併することも多い。

手術を含め、根治的治療法はない。労作時の易疲労のため、就業な困難な場合が多い。重度の慢性低酸素血症やフォンタン型手術後の循環破綻によって死亡することが多い。

### 2. 原因

先天性である。原始心筒の心ループ成熟において、房室弁と洞部中隔が心房中隔と整列する過程の異常等、幾つかの心ループ成熟過程異常が考えられている、しかし、その心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

### 3. 症状

心不全、低酸素血症、血液右-左短絡自体、フォンタン型循環(後述)破綻に由来する。

#### 1) 心不全に由来する症状

乳児期の哺乳不良、体重増加不良等、成人期の易疲労、動悸、食思不振等

#### 2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

乳児期の多呼吸、チアノーゼ、バチ状指等、成人期の易疲労、過粘稠度症候群、チアノーゼ性腎症等

#### 3) 右左短絡による合併症

脳梗塞、脳膿瘍

#### 4) フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

心不全、低酸素血症、房室弁逆流、蛋白漏出性胃腸症、plastic bronchitis、肝腫大、肺高血圧など

### 4. 治療法

厳密な適応基準を満たせばフォンタン型手術(図1:上下大静脈からの静脈血が心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術)を施行する。ただ、順調なフォンタン循環であっても通常の

慢性うっ血性心不全状態であるため、いつかは破綻していくこととなる。フォンタン型手術は根治的手術ではない。また、フォンタン型手術適応外となった群には、効果的な薬物治療はなく、ACE 阻害薬、利尿薬の効果は限定的であり、対症療法のみとなる。

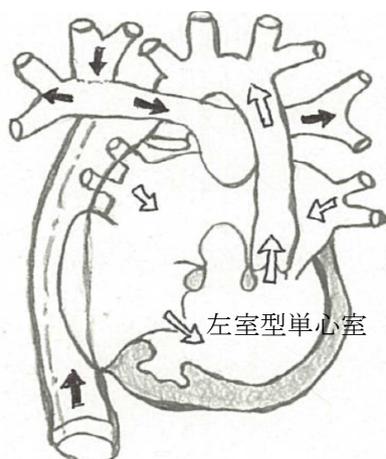


図1: 左室型単心室に対するフォンタン型手術

## 5. 予後

フォンタン型手術を行った患者の20年生存率は手術成績の良好な施設で69%との報告がある。

単心室全体で手術未実施なら、10年生存率は約40%である。20歳以上で心原性の慢性低酸素血症の予後は非常に悪い。50歳以上生存することは困難である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約3,500人(単心室循環症候群の総数)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法を含め根治療法は確立していない)
4. 長期の療養  
必要(フォンタン術後も心不全状態が継続する)
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA心機能分類Ⅱ度以上の場合を対象とする

### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

単心室循環症候群は、単心室症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖症の総称である。各疾患と診断された場合を対象とする。

### 1、 単心室

単心室では、大循環と肺循環を維持する心室を主心室、小さく残存して、ほとんど機能していない心室を痕跡的心室と呼称する。

#### <診断>

心臓超音波検査または MRI で、一つの心室(主心室)に両房室弁もしくは共通房室弁が挿入している場合(房室弁の全てが一つの心室に挿入している)、房室弁が2つある場合は、1つの房室弁は全て主心室に挿入し、他方の房室弁が痕跡的心室に騎乗していても、その程度が 50%未満のみ挿入していることが判明すれば、単心室と診断する。主心室の構造と痕跡的心室の位置関係をみることにより、左室性か右室性かを診断する。

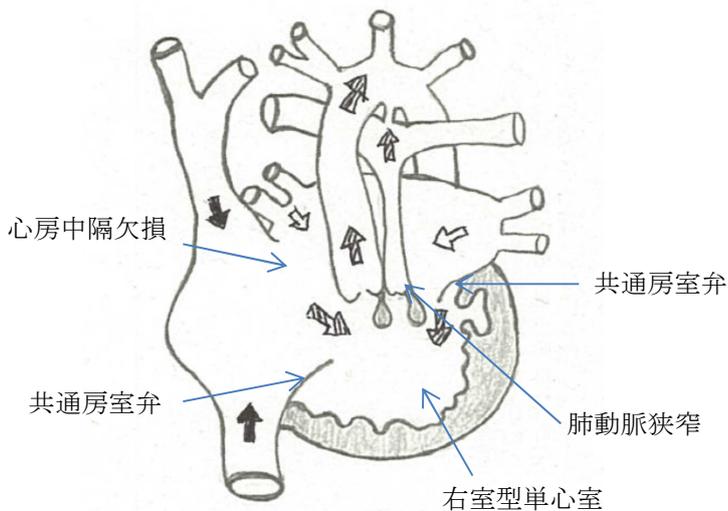


図2、右室型の単心室

### 2、 左心低形成症候群

心臓超音波検査にて、下記の2つの特徴を有する場合に診断する。

- ① 非常に小さい左室(重度低形成例では左室はスリット状または確認不能)を認める。大動脈弁及び僧帽弁は閉鎖または狭窄している。左室は左後方に存在するが低形成で心尖部に到達しない。
- ② 一方、肺動脈は太く、動脈管が閉鎖しない状態では、血液は肺動脈から大動脈へ右-左短絡している。卵円孔または心房中隔欠損があることが必須で、左房から右房への短絡が確認される。

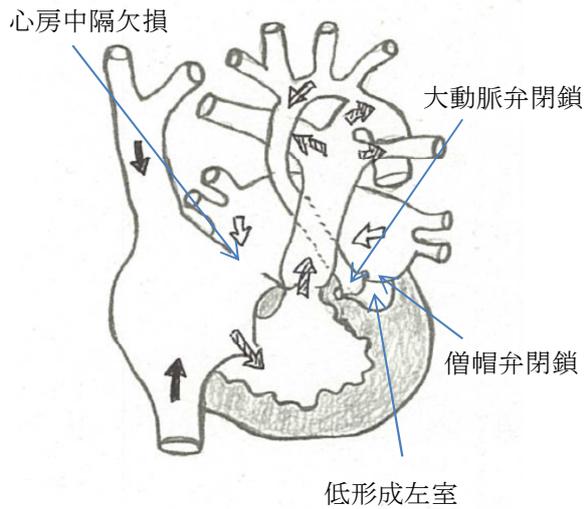


図3 左心低形成症候群

### 3、 三尖弁閉鎖症

①四腔断面で右房から右室へのつながりの閉鎖(多くは筋性閉鎖)、②心房中隔と心室中隔の不整合(malalignment)が診断の基本となる。また、③生存中なら心房間交通(右房から左房への短絡)が必須であり、④心室中隔欠損も伴い左室から右室への短絡を認めることもある。大血管は正常連結のものと大血管転位のものに分けられる。基本は心臓超音波検査で診断されるが、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT でも可能である。

〈診断〉

心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT のいずれかにおいて、①、②の双方を認めた場合、三尖弁閉鎖症と診断する。③、④は診断に必須ではない。

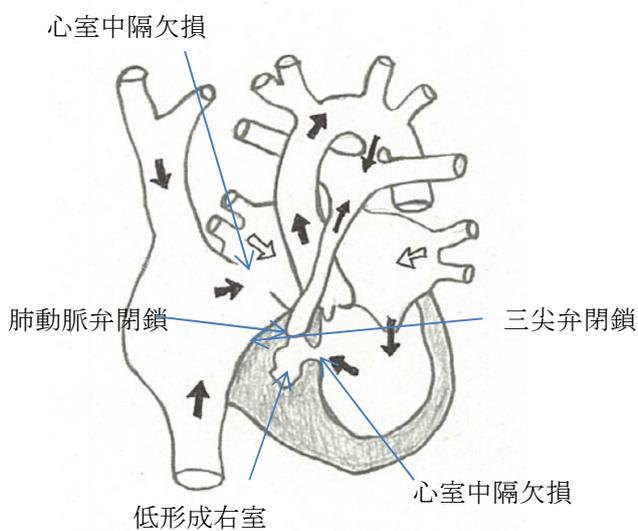


図4; 三尖弁閉鎖

#### 4、 心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖

①肺動脈弁が漏斗部閉鎖か弁性閉鎖となる。②肺動脈は細く、③肺血流は大動脈から動脈管を通して供給されるか、④大動脈からの体肺側副血管によって供給される。⑤心室中隔欠損は存在しない。多くは、右室は低形成であり、肺循環を維持することが不可能である。

〈診断〉

心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT のいずれかにおいて、①、②、⑤の全てと③かつ／または④を認める場合、心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖と診断する。

心房中隔欠損

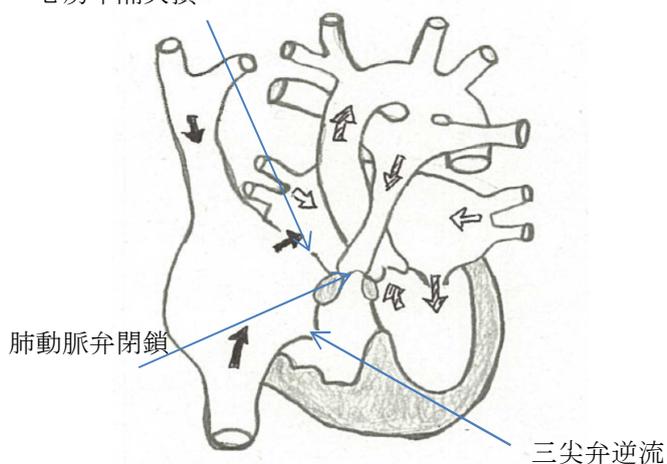


図5: 心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖

<重症度基準>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 214 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

## 215 ファロー四徴症

## 216 両大血管右室起始症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ファロー四徴症類縁疾患とは、ファロー四徴症に類似の血行動態をとる疾患群であり、ファロー四徴症、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、両大血管右室起始症が含まれる。心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖は、ファロー四徴症における肺動脈狭窄が重症化して肺動脈閉鎖となった型であり、別名、極型ファロー四徴症とも呼称される。両大血管右室起始症は、大動脈と肺動脈の2つの大血管のうち、どちらか一方の大血管が完全に、他方の大血管が50%以上、右心室から起始する疾患である。共通する特徴として、①心室中隔欠損、②肺動脈狭窄ないし閉鎖、③大血管と心室の解剖学的連続性の異常、④右室肥大が存在する。肺動脈弁が閉鎖していたり、肺動脈が低形成であったりする場合には、肺血流は動脈管に依存することが多い。原因は不明である。

ファロー四徴症類縁疾患には、1)高度肺動脈低形成のため心内手術ができない場合、2)心内修復術後だが、成人期以降に、右室不全、左室不全が存在する場合がある。

外科治療をしなければ、1年生存率は75%、3年生存率は60%、10年生存率は30%といわれる。肺動脈低形成で心内修復術ができない例では、成人期の死亡原因は低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降に、右室不全、左室不全が進行する例があり、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全となる。

#### 2. 原因

心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

低酸素血症と心不全に由来する。低酸素血症によりチアノーゼ、成長障害、ばち状指、易疲労、運動能低下がおこる。心室から肺動脈への通路が狭いほど、肺動脈閉鎖の場合では大動脈から肺動脈への血流が少ないほどチアノーゼは強い。心臓手術後でも、思春期・成人期になると右心不全や左心不全が起こることが多く、易疲労、乏尿、運動能低下などをきたす。

#### 4. 治療法

肺動脈が低形成で外科的治療ができない場合には姑息的な内科的治療(鉄剤投与、酸素投与など)のみとなる。新生児期、乳児期にチアノーゼが重度の状態や、肺動脈血流が動脈管に依存しているプロスタグランジン E1 使用例ではブラロック-タウジヒ(BT)短絡術をおこなう。また、低酸素血症の改善目的で、右室流出路形成術と心室中隔閉鎖術を行う。右室流出路形成術やラステリ手術を行うこともある。ラステリ

手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降になると、右室不全、左室不全が進行することが多い。

## 5. 予後

外科治療未施行の場合は、1年生存率が75%、3年生存率が60%、10年生存率が30%と言われる。成人期以降も死亡が増加し、死亡原因としては低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ手術の成人期以降には、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全で、再手術が必要になったり、心不全になったりする可能性がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5,500 人(ファロー四徴症類縁疾患の総数)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法はない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

ファロー四徴症類縁疾患は、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、ファロー四徴症、両大血管右室起始症の総称である。以下のいずれかに診断された場合を対象とする。

### 1. 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖

ファロー四徴症の肺動脈狭窄の最重症型で、肺動脈弁閉鎖となった場合をいう。極型ファロー四徴症とも呼称することがある。

診断基準は、ファロー四徴症にほぼ準じるが、右室から肺動脈への血流を認めず、動脈管ないし大動脈から起始する主要大動脈肺動脈側副動脈(MAPCA)から肺動脈への血流を認める。MAPCA 合併例では、肺動脈全体が低形成であることが多く、最終手術までたどり着かない例も多い。

#### [診断]

心エコーまたは、心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、肺動脈閉鎖の全てを認める場合に、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖と診断する。

### 2. ファロー四徴症

心室中隔欠損、右室流出路狭窄、大動脈騎乗、右室肥大をともなう先天性心疾患。僧帽弁と大動脈弁は線維性に連続している。肺動脈狭窄の程度により幅広い臨床像を示すが、不安定かつ進行性低酸素血症を特徴とする。

#### 【心エコー図】

心エコー図にて心室中隔欠損とともに大動脈騎乗を認め、大動脈は右室に騎乗している。さらに大動脈後壁と僧帽弁前尖の線維性連続は保たれている。漏斗部・肺動脈弁・肺動脈主幹部の狭窄を認める。基本病態である右室流出路狭窄には種々の程度があり、これにより重症度も異なる。すなわち、狭窄が軽度の場合には心室中隔欠損レベルでの右左短絡(右室の静脈血が左室の動脈血に混じる状態)は少なくチアノーゼも目立たない(いわゆるピンクファロー)。しかし、狭窄が強度だと右左短絡が顕著であるばかりか肺血流そのものが少ないためにチアノーゼは強くなる。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

収縮期右室圧は、左室・大動脈圧と等しい。肺動脈圧は正常ないしより低圧である。

#### [診断]

心エコーまたは、心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、右室流出路狭窄の全てを認める場合をファロー四徴症と診断する。

### 3、両大血管右室起始症

肺動脈と大動脈の両大血管のうち、ひとつは右室から完全に起始しており、他のひとつが 50%以上右室から起始している先天性心疾患。大動脈弁は僧帽弁と線維性結合がないのが普通である。心室中隔欠損が存在する。

肺動脈狭窄を合併すると肺血流が減少しチアノーゼを呈する。

#### 【心エコー図】

心エコー図にて心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が 50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないのが普通である。肺動脈狭窄がある。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

造影所見で、心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、ひとつは右室から完全に起始しており、他のひとつが 50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないのが普通である。

肺動脈狭窄を伴う場合には右室と肺動脈間に圧較差を認める。

#### [診断]

心エコーまたは、心臓カテーテル検査で、両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が 50%以上右室から起始している所見を認める場合を両大血管右室起始症と診断する。

<重症度分類>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」  
をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 217 エプスタイン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

三尖弁の1枚または2枚の弁尖付着位置が右心室内にずれ落ちるために、三尖弁の閉鎖に支障が生じ高度の逆流を呈する。また右心房化した右心室の心筋は菲薄化する。三尖弁逆流と右房化右室のために右心房は著明に拡大し、機能的右心室は狭小化し、機能的肺動脈閉鎖の血行動態を呈する。

房室接合部における線維輪の形成も障害されることがあり、房室副伝導路の残存によるWPW症候群の合併例が約20～30%存在する。

#### 2. 原因

三尖弁中隔尖と後尖の発生における心内膜床の浸食(undermining)過程の異常で、弁尖と腱索は心室中隔または右心室自由壁に貼り付けられたように癒着(plastering)し、弁尖の付着位置が右心室内にずれ落ちた様相となる。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

三尖弁の plastering と異形成の程度により、臨床像は極めて多彩である。成人まで無症状に経過し心雑音やWPW症候群による上室性頻拍発作で発見される軽症例から、重症例では生直後より重篤な右心不全、心房間右左短絡によるチアノーゼと肺低形成による呼吸不全により、新生児期に死亡する。

#### 4. 治療法

##### 【内科的治療】

新生児期のチアノーゼ症例では機能的肺動脈閉鎖の血行動態であるため、プロスタグランジンE1を使用し、動脈管開存を維持することで肺血流を維持する。右心不全に対しては、薬物療法による心不全治療を行う。

WPW症候群による上室性頻拍発作に対しては、高周波カテーテルアブレーションが有効である。

##### 【外科的治療】

軽症例では三尖弁輪形成術(Carpentier法やDanielson手術)や弁置換手術を行う。機能的右心室の狭小化が顕著な症例では、姑息手術としてBlalock-Tausigシャント手術により肺血流を維持し、最終的にGlennまたはFontan手術などの一心室修復手術を施行する。心臓移植が必要となる症例もある。

#### 5. 予後

胎児期に診断され肺低形成を合併する症例は重篤であり、胎児・新生児死亡が多い。新生児期を過ぎると、肺血管抵抗の低下により全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能は悪化する。BTシャント手術後にFontan手術が施行された症例では、10年生存率は84%と報告されている。成人まで無症状に経過した症例の予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

### エプスタイン病の診断基準

#### 臨床所見

臨床像は極めて多彩であり、重症例では胎児・新生児期にチアノーゼと心不全のために死亡する。この時期を過ぎれば、肺血管抵抗の低下により、全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能が悪化する。軽症例では成人期に発見される場合もある。

WPW 症候群の合併により、発作性上室性頻拍を認める。

理学所見としては、三尖弁逆流による胸骨左縁第 4 肋間に汎収縮期雑音を聴取する。

#### 【胸部 X 線所見】

心陰影は、右房拡大により右第 2 弓は突出し、バルーン型の心拡大を認める。

肺血流減少による肺血管陰影の減少を認める。

#### 【心電図】

右房負荷、一度房室ブロック(PQ 延長)、右脚ブロックの所見を示す。WPW 症候群の合併例では、上室性頻拍や偽性心室細動(1:1 の心房粗動)を認める。

#### 【心エコー図】

- ①断層心エコー図の心尖部四腔断面により、三尖弁中隔炎の心尖方向への附着偏位(僧房弁附着部から  $8\text{mm}/\text{m}^2$ (体表面積)以上偏位)と巨大で動きの大きい前尖を認める。
- ②右房拡大、右房化右室と機能的右室を認める。
- ③三尖弁の逆流を認める。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

- ①心内心電図と心内圧の同時記録により、右房化右室の証明が可能である。(右室内心電図を示す部分で心房波形を認める。)
- ②造影で、機能的右室と右房化右室を認める。
- ③三尖弁の狭窄と閉鎖不全を認める。

#### 【診断】

心エコーにて①～③の全てを満たす場合をエプスタイン病と診断する。

<重症度基準>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 218 アルポート症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎であり、約 9 割が X 連鎖型遺伝形式を示し、その重症例では男性で 10 代後半から 20 代前半に末期腎不全に進行する。若年透析導入の主因である。糸球体基底膜に電子顕微鏡で特徴的網目状変化を認め診断に有用である。皮膚基底膜や糸球体基底膜の IV 型コラーゲン蛋白の異常の検出が確定診断に有用である。遺伝子解析も可能で、確定診断に有用である。

#### 2. 原因

アルポート症候群では糸球体基底膜に特徴的な変化が見られ、その病因は糸球体基底膜を構成する IV 型コラーゲンの遺伝子変異である。X 連鎖型アルポート症候群の原因遺伝子は Xq22 遺伝子座に存在する IV 型コラーゲン  $\alpha 5$ (IV)鎖遺伝子(COL4A5)、常染色体劣性アルポート症候群の原因遺伝子は第 2 染色体上の IV 型コラーゲン  $\alpha 3$ (IV)鎖遺伝子(COL4A3)と  $\alpha 4$ (IV)鎖遺伝子(COL4A4)である。腎炎進行機序の詳細は不明で、その解明が今後の課題である。

#### 3. 症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもよくある。進行性の慢性腎炎であり、小児期には通常腎機能は正常で、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアーになることが多い。主な合併症として、神経性難聴、特徴的眼病変(前円錐水晶体、後囊下白内障、後部多形性角膜変性症、斑点網膜など)がある。

#### 4. 治療法

現在疾患病態機序特異的治療法はなく今後の課題である。腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の投与がされ一定の効果を認める。一部にシクロスポリンが有効との報告があるが、議論のあるところである。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

#### 5. 予後

進行性の慢性腎炎であり一般に予後不良である。小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後徐々に腎機能が低下し、X 連鎖型男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀である。常染色体性では男女差はなく、X 連鎖型男性患者と同様に予後不良である。IV 型コラーゲンの発現有無や遺伝子変異の種類と予後に相関が認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,200 人
2. 発病の機構  
未解明(腎炎進行の機序が不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(腎保護、尿蛋白減少を期待してアンジオテンシン変換酵素阻害薬などを使用)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」

研究分担者 和歌山県立医科大学医学部小児科 講師 中西浩一 (アルポート症候群担当)

## <診断基準>

診断例のみを対象とし、疑い例、無症候性キャリアは対象としない。

### アルポート症候群診断基準

- 主項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。
- 主項目のみで副項目がない場合、参考項目の2つ以上を満たすもの

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。

※無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見(II-1かII-2)1項目のみで診断可能である。

※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

- |           |                            |
|-----------|----------------------------|
| I 主項目:    | I-1 持続的血尿 注1)              |
| II 副項目:   | II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異 注2)     |
|           | II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常 注3) |
|           | II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見 注4)     |
| III 参考項目: | III-1 腎炎・腎不全の家族歴           |
|           | III-2 両側感音性難聴              |
|           | III-3 特異的眼所見 注5)           |
|           | III-4 びまん性平滑筋腫症            |

注1) 3か月は持続していることを少なくとも2回の検尿で確認する。まれな状況として、疾患晩期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注2) IV型コラーゲン遺伝子変異:COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異, または COL4A5 遺伝子のヘミ接合体(男性)またはヘテロ接合体(女性)変異をさす。

注3) IV型コラーゲン免疫組織化学的異常:IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 $\alpha 5$ 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では $\alpha 3, 4, 5$ 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では $\alpha 5$ 鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注4) 糸球体基底膜の特異的電顕所見:糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴が

あればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注5) 特異的眼所見:前円錐水晶体(anterior lenticonus), 後嚢下白内障(posterior subcapsular cataract), 後部多形性角膜変性症(posterior polymorphous dystrophy), 斑点網膜(retinal flecks)など。

<重症度分類>

腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたまのものを対象とする。

○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

○聴力

中等度以上を対象とする。

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25~40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40~70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70~90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上未満(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

## ○視力

視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 219 ギャロウェイ・モワト症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ギャロウェイ・モワト(Galloway-Mowat)症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ)、小頭症(てんかん、精神運動遅滞)を2主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する症候群である。

#### 2. 原因

腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害(細胞分裂、接着、遊走、等)があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。原因となる染色体異常や遺伝子変異は、見つかっていない。研究班では収集した20家系についてエクソーム解析を行い、原因変異を探索中である。

#### 3. 症状

腎障害(蛋白尿)と中枢神経障害(てんかん・精神運動遅滞)の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿(ネフローゼ症候群)を来し、腎不全に進展する。また大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害(蛋白尿)、小頭症(てんかん・発達遅滞)の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

さまざまな外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形態異常(前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)や四肢奇形(くも状指、屈指、母指偏位)を伴う。一般に筋緊張低下があり、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

#### 4. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、大部分が治療に抵抗性で末期腎不全に進行する。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

#### 5. 予後

3ヶ月までに発症する早期発症の重症型では、重積てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1-2歳までに死亡することが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約200人

#### 2. 発病の機構

不明(劣性遺伝子の変異が疑われるが、同定されていない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(てんかんには薬剤療法、腎不全には腎移植、腹膜透析など腎代替療法)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性で、てんかん・精神運動遅滞を伴う腎不全となるため)

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

必要となる治療に応じて、重、中、軽症の3段階に分類し、重症を対象とする。

情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」

研究代表者 神戸大学 小児科学 教授 飯島 一誠

## 〈診断基準〉

主症状 2 項目を両方満たし、かつ副症状 1 項目以上を有し、さらに鑑別疾患を除外したものを、ギャロウェイ・モワト症候群と診断する。

### 主症状

#### 1. 中枢神経症状 (難治性てんかん 精神運動遅滞)

典型例では小頭症(頭囲が性別・年齢平均値に比し、 $-2$  SD 以上小さい)を伴う。理学的に小頭症がなくても CT・MRI で、脳皮質形成異常(脳回異常、白質髄鞘形成不全)や小脳低形成を認める。

#### 2. 腎障害(糸球体硬化症)

典型例では出生 3 ヶ月までに、ネフローゼ症候群(高度蛋白尿(夜間蓄尿で  $40\text{mg/hr/m}^2$  以上)または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比  $2.0\text{g/gCr}$  以上, かつ低アルブミン血症(血清アルブミン  $2.5\text{g/dL}$  以下))を呈する。1-3 歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では、まずてんかん症状が先行している場合がある。腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが、末期に至る年齢は 3-10 歳あるいはそれ以降までと幅が広い。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度(試験紙法  $>2+$ , 一日蛋白尿  $0.5\text{g/日}$ )にとどまることもある。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い。

副症状 下記の幾つかを、主症状と合併する。

#### 1. 外表奇形

顔面形成異常(前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)

四肢奇形(くも状指、屈指)

#### 2. 筋症状

筋症状(四肢緊張低下、内斜視)

食道裂孔ヘルニア

鑑別診断 先天性糖鎖異常 (congenital disorders of glycosylation), ミトコンドリア呼吸鎖異常 (mitochondria cytopathy), Peroxisome 脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常(糖原病、ガラクトース血症)、感染症(TORCH)

<重症度分類>

重症を対象とする。

重症

下記 臓器区分 A、B-1、B-2 のいずれに該当する場合(断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上)

臓器区分 A: 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

臓器区分 B: 中枢神経障害(脳皮質形成異常)	
B-1	<p>難治性てんかん</p> <p>主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。</p> <p>(日本神経学会による定義)</p>
B-2	<p>精神運動発達遅滞、神経症状が下記のいずれかを満たす</p> <p>a 軽度障害(目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)</p> <p>b 中程度障害(目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)</p> <p>c 高度障害(目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)</p> <p>(日本先天性代謝異常学会による定義)</p>

#### 中等症

上記を満たさない、あるいは、一時的に満たしても治療が継続的には必要で無い場合。

#### 軽症

上記治療が不要な場合。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 220 急速進行性糸球体腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎糸球体に急速かつ激的な炎症がおこり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。最も重篤な糸球体腎炎症候群であり、生命予後も不良、腎予後も不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

#### 2. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ポウマン腔に形成される半月体(クレッセント)と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。自己抗体(ANCA＝抗好中球細胞質抗体、抗糸球体基底膜抗体、抗核抗体)が陽性な症例や免疫複合体が沈着する病型が多く、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

#### 3. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿＋たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇)、貧血、などである。全身性血管炎の部分症状である場合には、腎臓以外の全身症状として、上気道を含む呼吸器や四肢の神経・血管症状がみられることがある。

#### 4. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス)、免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど)、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

#### 5. 予後

2年間で死亡率 22.3%、腎不全による維持透析への移行率(腎死率)23.3%である。維持透析に至らなくとも、大半の患者で慢性腎不全としての管理加療を要する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

総患者数約 3800～5800 人と推計されている

2. 発病の機構

不明(自己抗体の関与が指摘されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した基準有り)

6. 重症度分類

初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて、重症を対象とする。

ア)初期・再発時は急速進行性糸球体腎炎の診断基準を満たす全例が重症である。

イ)維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症(赤)に該当するものとする。

ウ)いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

○情報提供元

「難治性腎疾患に関する調査研究」

研究代表者 名古屋大学 医学部腎臓内科学 教授 松尾清一

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1 急速進行性糸球体腎炎の疑い

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)を認める
- 2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3)を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。

ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

### 2 急速進行性糸球体腎炎の確定診断

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3ヶ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする。
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の1)と2)を認める場合には「急速進行性糸球体腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し3)を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT 等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT 等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

<重症度分類>

重症度分類は、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて、重症を対象とする。

ア) 初期・再発時は急速進行性糸球体腎炎の診断基準を満たす全例が重症である。

イ) 維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症(赤)に該当するものとする。

ウ) いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

臨床所見のスコア化による重症度分類(初期治療時および再発時用)

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の 有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	□<3	<60	無	<2.6
1	3≤□<6	60~69		2.6~10
2	6≤□	≥70	有	>10
3	透析療法			

\*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

※肺病変には、肺胞出血、間質性肺炎、肺結節影、肺浸潤影を含む。

急速進行性糸球体腎炎の診断が加わる時には、すべての患者が入院加療の上、腎生検・免疫抑制療法を中心とした高度医療の対象となるため、初期治療時に診断基準を満たした Grade I 以上を重症とする。

寛解とは、腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。再発とは、一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。再発時にも Grade I 以上を重症とする。

臨床所見のスコア化による重症度分類(維持治療用)

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 221 抗糸球体基底膜腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎糸球体に急速かつ激的な炎症がおこり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。最も重篤な糸球体腎炎症候群であり、生命予後も不良、腎予後も不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

#### 2. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ポウマン腔に形成される半月体(クレッセント)と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。自己抗体(抗糸球体基底膜抗体)が沈着することで、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

#### 3. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿+たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇)、貧血、などである。腎臓以外の全身症状として、肺胞出血がみられることがある。

#### 4. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス)、免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど)、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

#### 5. 予後

2年間での死亡率15%、腎不全による維持透析への移行率(腎死率)80%である。維持透析に至らなくとも、大半の患者で慢性腎不全としての管理加療を要する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200～400 人
2. 発病の機構  
不明(自己抗体の関与が指摘されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある)
5. 診断基準  
あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した基準有り)
6. 重症度分類  
時期に応じて、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用い、いずれも重症を対象とする。

○情報提供元

日本腎臓学会

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1 抗糸球体基底膜腎炎の疑い

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)を認める
- 2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3)を認める場合、「抗糸球体基底膜腎炎の疑い」と診断する。

ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

### 2 抗糸球体基底膜腎炎の確定診断

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3ヶ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする。
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 血清抗糸球体基底膜抗体が陽性である。
- 4) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の1)、2)、3)を認める場合には「抗糸球体基底膜腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し4)を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT 等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT 等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

<重症度分類>

初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ア) 初期・再発時は重症度分類 gradeII 以上を対象とする。
- イ) 維持治療期では CKD 重症度分類ヒートマップで赤に該当するものとする。
- ウ) いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

臨床所見のスコア化による重症度分類(初期治療時および再発時用)

gradeII 以上を対象とする。

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)	年齢 (歳)	肺病変の 有無	血清 CRP (mg/dL)
0	□<3	<60	無	<2.6
1	3≤□<6	60~69		2.6~10
2	6≤□	≥70	有	>10
3	透析療法			

臨床重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

※肺病変とは、主に肺胞出血を示す。

※寛解とは、腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。再発とは、一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。

臨床所見のスコア化による重症度分類(維持治療用)

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 222 一次性ネフローゼ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ネフローゼ症候群は大量の糸球体性蛋白尿を来し、低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群である。成人ネフローゼ症候群の診断基準は、尿蛋白 3.5g/日以上（随時尿において尿蛋白／尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる）が継続し、血清アルブミン値が 3.0g/dL 未満に低下することである。このうち、原因疾患があるものが二次性、明らかな原因疾患がないものが一次性ネフローゼ症候群である。

#### 2. 原因

原因は病型により異なると考えられるが、いずれの場合も明確ではない。病型の主なものは、微小糸球体変化変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎である。膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) であることが提唱されているが、日本人における陽性率は約 50%と高くない。近年、巣状分節性糸球体硬化症の原因分子として可溶性ウロキナーゼ受容体、微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子として CD80 が報告されているが、不明な点が多くコンセンサスは得られていない。膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

#### 3. 症状

大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、体重増加、高度の場合には胸水や腹水、腎機能低下（急性腎障害、慢性腎障害）、脂質異常症、凝固線溶系異常とそれに伴う血栓症、免疫異常症とそれに伴う感染症などさまざま症状を伴う。また、合併症としての症状も重要である。副腎皮質ステロイドによる治療により、骨粗鬆症、胃潰瘍。免疫抑制薬併用で感染症のリスクが増加する。特に高齢者では、免疫抑制治療に伴う感染症死が少なくない。

#### 4. 治療法

病型によって治療が異なる。浮腫を軽減するための対症療法として、塩分制限と利尿薬が使用される。また、腎臓の保護のために、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用する。高 LDL コレステロール血症に対してはスタチンを使用する。積極的治療としては、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用した治療が行われる。高 LDL コレステロール血症を呈した難治症例には LDL アフェレーシスが施行されることもある。

#### 5. 予後

2 年以上免疫抑制治療を要する症例（長期治療依存型）は全体の 44%と高率である。膜性腎症 1008 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59%である。膜性腎症の長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年

で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30-70%と高率に再発が見られる。また、微小糸球体変化ネフローゼ症候群(165 名)の検討では、全体で 3.6%、65 歳以上の高齢者に限ると 12.8%と高率に感染症死が見られた。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 16,000 人

2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は有効であるが、治療に伴う合併症(感染症死を含む)もあり、治療法が確立されているとは言えない。)

4. 長期の療養

必要(2 年以上免疫抑制治療を要する症例は成人例全体の 44%である。その内訳は 2 年以上 3 年未満が 48%、3 年以上 5 年未満が 31%、5 年以上が 21%となっている。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

\* 18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の重症度の基準を用いる。

#### ○ 情報提供元

「難治性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科 教授 松尾清一

### <一次性ネフローゼ症候群の診断基準>

#### <成人における診断基準>

1. 蛋白尿:3.5 g/日以上

( 随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる).

2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下.

1と2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないものを一次性ネフローゼ症候群と診断する。

#### <小児における診断基準>

1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m<sup>2</sup> 以上)または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)

1と2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないものを一次性ネフローゼ症候群と診断する。

\* 明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

### 二次性ネフローゼ症候群の原因疾患

・自己免疫疾患:ループス腎炎、IgA 血管炎、血管炎

・代謝性疾患:糖尿病性腎症

・パラプロテイン血症:アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症

・感染症:溶連菌感染症、ブドウ球菌感染症、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19  
梅毒、寄生虫(マラリア、シストゾミア)

・アレルギー・過敏性疾患:花粉症、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種

・腫瘍:固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病

・薬剤:ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬

・遺伝性疾患:Alport 症候群、Fabry 病、nail-patella 症候群

・そのほか:妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応

<重症度判定基準>

- (1)重症： 一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
- ①ネフローゼ症候群の基準を満たしている患者
  - ②ネフローゼ症候群の診断後、免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても一度も完全寛解に至らない患者
  - ③ステロイド依存性あるいは頻回再発型の患者(定義は表2と表3を参照)
  - ④CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)
  - ⑤蛋白尿 0.5g/gCr が持続する場合

\* 18歳未満の患者については、ア～ウのいずれかに該当する場合

ア 半年間で3回以上再発した場合又は1年間に4回以上再発した場合

イ 治療で免疫抑制薬又は生物学的製剤を用いる場合

ウ 腎移植を行った場合

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。

- ・完全寛解：尿蛋白 < 0.3 g/日
- ・不完全寛解 I 型：0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日
- ・不完全寛解 II 型：1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日
- ・無効：尿蛋白 ≥ 3.5 g/日

- 注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。
- 2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
- 3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2～3 回持続する場合とする。
- 4) 欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。
- ・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 I 型に至らないものとする。
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群：6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 223 一次性膜性増殖性糸球体腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎は、光学顕微鏡所見で糸球体係蹄壁の肥厚（基底膜二重化）と分葉状の細胞増殖病変といった特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎である。その形態よりⅠ型、Ⅱ型（現在のデンスデポジット病）、Ⅲ型に分類される。臨床的には、無症候性から急性腎炎、慢性腎炎あるいはネフローゼ症候群で発症し、明らかな原因疾患がない一次性と種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する二次性に分類される。一次性は、8～30歳代の若年層を主とし、それ以降は、二次性が主である。また、遺伝的要因による補体経路の調節異常によって類似病変を生じる。

#### 2. 原因

糸球体係蹄において、何らかの原因によって補体系が過剰に活性化された炎症性疾患である。Ⅰ型およびⅢ型では、免疫グロブリン沈着に加えて補体活性化を示すC3の沈着がみられ免疫複合体が主要因である。また、Ⅰ型ではC3転換酵素に対する自己抗体（C3 nephritic factor, C3NeF）により、持続する補体系第2経路の活性化を伴う場合がある。C3NeFは、本疾患の原因物質として注目されたが、病態との関係については不明な点も多い。なお、60%以上にC3NeFが陽性となるⅡ型（デンスデポジット病）は、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認め、病理組織学的な類似点から本症に含まれたが、病因論的には他のタイプとは異なっており、WHO分類（1995年）において独立した疾患として記載され、一次性からは除外された。最近、補体制御因子であるH因子やI因子の遺伝的欠損、その他因子の異常により、補体経路特に第2経路の調節異常により類似の病理学的変化を生じることが判明した。また、補体C3沈着様式から補体成分に対する後天的な自己抗体を含めた要因、遺伝的要因による補体経路の異常によって惹起された腎組織障害として「C3腎症」という新たな概念もある。

#### 3. 症状

発症様式は、検尿で発見される無症候性血尿・蛋白尿（約30%）からネフローゼ症候群あるいは急性腎炎様の急性発症（20～30%）まで多彩であるが、初診時の約半数がネフローゼ症候群を呈し、残りの症例も経過中に中等度（A3）以上の蛋白尿を示す。また、10～20%に肉眼的血尿をみる。検査において、補体（CH50, C3）の低下が特徴的であり、Ⅰ型の約70%に認められる。とくに急性腎炎様発症例が8週以上の持続的低補体血症を呈した場合に本症を強く疑わせる。

#### 4. 治療法

根拠となる十分な臨床試験成績はない。小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験では、Ⅰ型において経口ステロイド（プレドニン 2 mg/kg/隔日から開始し、20 mg/隔日を維持量）あるいは、ステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数に尿所見の正常化と腎機能維持が報告されている。

## 5. 予後

緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合に10～15年で50～60%が末期腎不全に至る。25～40%は腎機能が維持されが、自然寛解は10%未満である。ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見で半月体の存在、病変の分布が広範な場合、尿細管間質病変の合併などが不良な腎機能と関連する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約1,000人

#### 2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は約半数に有効であるが、確立されているとは言えない。補体活性化を制御する抗C5抗体が注目されている。)

#### 4. 長期の療養

必要(2年以上の免疫抑制療法を含めた長期の治療を要する。)

#### 5. 診断基準

あり(厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」による診療ガイドラインに記載あり)

#### 6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

\*18歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の状態の程度に準じる。

### ○ 情報提供元

日本腎臓学会

## <診断基準>

明らかな原因をもつ二次性を除外し、一次性を対象とする。Aの病理所見で1～6に分類され、臨床所見としてネフローゼ症候群の診断基準を満たすものを確定診断とする。

## <一次性膜性増殖性糸球体腎炎の診断基準>

### A. 病理診断：

メサンギウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖（メサンギウム間入）、分葉構造、基底膜様物質による二重化を示す糸球体腎炎

#### I. 膜性増殖性糸球体腎炎 I 型・坂口分類

##### 1. メサンギウム増殖性腎炎型（後期ないし前期）

1a. メサンギウム細胞増殖軽度のもので、後期に多い。

1b. 中等度メサンギウム細胞増殖

# 1：分節性に C3 優位のびまん性顆粒状、また連続して帯状・房飾り状の沈着を示す。

##### 2. 慢性・巣状型

巣状分節性に、あるいは巣状全節性にメサンギウム細胞増殖、係蹄壁の 2 重化を見る。

##### 3. 急性・巣状型

巣状分節性、巣状全節性に内皮細胞の腫大、メサンギウム細胞の腫大と増殖により血管腔が殆ど閉塞している。係蹄壁の二重化は殆どみられない。どの糸球体にも好中球が見られる。

##### 4. 慢性・びまん型

4a 軽度：分節性に係蹄壁の二重化が見られる。

4b 非分葉型：係蹄壁の二重化がびまん性・全節性に見られ、メサンギウム間入があるが、軸部のメサンギウム増殖は軽度である。

4c 中等度：係蹄壁の二重化がどの糸球体にも認められる。4a に比べて二重化の部分が多い。

##### 5. 急性・びまん型

糸球体内の細胞増殖が著しく、毛細血管腔が殆どみられず、係蹄壁の二重化は一部にしか見られない。

5a. 管内増殖型：管内増殖性腎炎と鑑別がむづかしいほど類似している。

5b. 中等度：管内増殖が強く糸球体が中等度に腫大したものである。光顕的にも沈着物を見ることが出来る。

5c. 高度：細胞増殖の程度は 5b とほぼ同程度だが糸球体の腫大がより著明に見える。

##### 6. 分葉型

糸球体は中等度腫大し、係蹄壁には二重化がある。メサンギウム基質の増加（硬化）を主体とした結節性病変が見られる。

##### 7. 終末期型

硬化糸球体となっており、証拠は見つけがたい。

#### II. 付加的所見の記載

##### 1. 糸球体

A. 全節性、分節性硬化巣の割合（％）

- B. 半月体の出現頻度 (%)
  - C. 白血球の浸潤程度 (－ ～ ++)
  - D. 泡沫細胞集積の程度 (－ ～ ++)
  - E. 沈着物の量 (－ ～ ++)
2. 尿細管・間質
- A. 皮質の尿細管・間質変化の程度 (%)
  - B. 尿細管上皮の泡沫細胞化の程度 (－～++)
3. 血管
- 細動脈硬化の程度 (－～++)

B. 臨床所見:

<成人におけるネフローゼ症候群診断基準>

1. 蛋白尿:3.5 g/日以上

( 随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる).

2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下.

<小児におけるネフローゼ症候群診断基準>

1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m<sup>2</sup> 以上)または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)

\* それぞれ1と2を同時に満たすものをネフローゼ症候群と診断する。

\* 明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

二次性膜性増殖性糸球体腎炎の原因疾患

- ・免疫複合体疾患:ループス腎炎、紫斑病性腎炎など
- ・代謝性疾患:デンスデポジット病(以前のⅡ型)
- ・異常蛋白(パラプロテイン)血症:クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症など
- ・感染症:B型・C型肝炎ウイルス、パルボウイルス B19、細菌性心内膜炎、シヤント腎炎など
- ・腫瘍:悪性リンパ腫、白血病など
- ・遺伝性疾患:補体異常症
- ・肝疾患:肝硬変、アンチトリプシン欠損症

<重症度分類>

- (1)重症：  
 ①CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)  
 ②ネフローゼ症候群の基準を満たしている患者  
 ③免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても寛解に至らないあるいは持続的低補体血症を伴う患者

\* 18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の重症度の基準を用いる。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 224 紫斑病性腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

血管性紫斑病の一症状としてみられる腎炎で、紫斑病に伴い、糸球体にIgAが沈着することを特徴とする糸球体腎炎である。血管性紫斑病は、免疫学的反応に起因する全身性の小血管炎で、紫斑をはじめとした皮膚症状、腹部症状、関節症状を来す疾患である。およそ半数の例が腎炎を発症する。

#### 2. 原因

紫斑病性腎炎の病因は未だ明らかではないが、IgAを含む免疫複合体の関与する全身疾患である。IgA腎症と同様に、IgA1の糖鎖異常が指摘されている。

#### 3. 症状

血管性紫斑病の症状としては、紫斑 100%、関節炎 80%、腹痛 60%、腎炎 50%程度に認められる。腎炎は全身症状発現後の数日から1か月以内に尿所見異常が発現する。15%が血尿のみで、38%が血尿+蛋白尿、15%が急性腎炎症候群、23%が腎炎+ネフローゼ症候群、8%がネフローゼ症候群で発症している。腎炎の自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状を認める。ネフローゼ症候群や急性腎炎症候群を呈する例では、浮腫や高血圧に伴う頭痛がみられる。検査所見としては、血尿+たんぱく尿、腎機能の低下(血清クレアチニンの急速な上昇)などである。

#### 4. 治療法

血尿のみか、蛋白尿が0.5g/gCre未満であれば、経過観察あるいはレニン・アンジオテンシン系阻害薬、抗血小板薬を使用する。ただし軽度蛋白尿が1年以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

血尿と中等度蛋白尿(0.5~1.0g/gCre)を認める場合も、腎生検は行わずにレニン・アンジオテンシン系阻害薬、抗血小板薬の投与を行う。ただし蛋白尿が6か月以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

ネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や持続的蛋白尿(①高度蛋白尿(1.0g/gCr以上)が3か月以上、中等度蛋白尿(前述)が6か月以上、軽度蛋白尿(前述)が12か月以上)を認める場合、腎生検を施行し、組織学的重症度に応じて治療方針を決める。

ISKDC分類でI~IIIaの場合には前述のような抗血小板剤の投与を行い、IIIb~Vの場合には多剤併用療法(カクテル療法)、ステロイドパルス療法、ステロイド・ウロキナーゼパルス療法、血漿交換療法、およびシクロスポリン療法などを行う。

#### 5. 予後

比較的良好と考えられていたが、早期に経過が良好と判断されていても、観察を中断すると数年後には、血尿、蛋白尿が再燃したり或いは組織学的に腎炎が存続している症例が高率(66.7%)に存在することが明らかにされた(Pediatr Nephrol, 18: 471-473, 2003)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
400 例～640 例/年
2. 発病の機構  
不明(IgA 免疫複合体の関与が指摘されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある)
5. 診断基準  
あり(アメリカリウマチ学会)
6. 重症度分類  
国際小児腎臓病研究班 (ISKDC)による紫斑病性腎炎の組織分類を用い、GradeIIIb 以上の場合を対象とする

○情報提供元

日本腎臓学会

### <診断基準>

紫斑病性腎炎と確定診断された例を対象とする。

#### 米国リウマチ学会の血管性紫斑病診断基準

①隆起性の紫斑、②急性の腹部痙痛、③生検組織での小動静脈壁の顆粒球の存在、④年齢が20歳以下、のうち二つ以上を満たせば血管性紫斑病と診断する。

血管性紫斑病発症後に顕微鏡的血尿や蛋白尿など尿検査異常を認めれば紫斑病性腎炎の臨床診断は可能である。血管性紫斑病の症状と腎炎の所見から判断するが、確定診断は腎生検病理組織診断(注)で行う。腎病変だけではIgA腎症と鑑別困難であるが、腎外病変が認められる点で臨床症状から鑑別することが出来る。

#### (注)

- A. 光顕所見: 巣状文節性からびまん性全節性(球状)までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変がみられる。
- B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見: びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgAの顆粒状沈着(他の免疫グロブリンと比較してIgAが優位である)
- C. 電顕所見: メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

### <重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

ア)国際小児腎臓病研究班(ISKDC)による紫斑病性腎炎の組織分類で GradeIIIb 以上の場合。

イ)維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症(赤)に該当する場合。

ウ)いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日の場合。

### 国際小児腎臓病研究班(ISKDC)による紫斑病性腎炎の組織分類と予後

Grade I 微小変化

Grade II メサンギウム増殖のみ

Grade III a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成<50%

Grade IV a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成 50~75%

Grade V a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成>75%

Grade VI 膜性増殖性腎炎様病変

腎不全移行率について、血尿単独あるいは血尿と軽度蛋白尿のみで臨床症状を認めない場合は5%未満であるが、血尿と高度蛋白尿が持続する場合や急性腎炎症候群を呈する場合には15%、ネフローゼ症候群を呈する場合には40%とされ、さらに急性腎炎症候群症状でなおかつネフローゼ症候群を呈したものでは尿異常が持続し、50%以上が腎不全に進展する。組織学的にはISKDCの重症度分類でGradeIII以上の場合には約20%が末期腎不全に進行している。したがって臨床的にはネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や腎組織所見がISKDCの重症度分類でGradeIIIb以上の場合には重症紫斑病性腎炎と考えると積極的治療が行必要である。

臨床所見のスコア化による重症度分類(維持治療用)

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤	

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 225 先天性腎性尿崩症

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎臓の腎尿細管細胞の抗利尿ホルモンに対する感受性が低下して、尿の水分の再吸収が障害される。その結果、尿濃縮障害が惹起され、多尿を呈する疾患

#### 2. 原因

先天性(遺伝性)腎性尿崩症は、腎臓の尿細管細胞の抗利尿ホルモンの2型受容体の遺伝子異常が大半を占め、X連鎖性劣性遺伝を呈する。まれなものとして、尿細管の抗利尿ホルモン感受性アクアポリン水チャネル遺伝子異常も報告されており、これは常染色体劣性遺伝を呈する。

#### 3. 症状

患者の年齢により症状が異なる。(1)胎児期:母体の羊水過多。(2)新生児期:生後数日頃から、原因不明の発熱をきたし、さらにけいれんをきたす。血中 Na が高値を示す。(3)幼児期～成人:多飲・多尿

#### 4. 治療法

現時点では根治治療は困難である。経験的にサイアザイド系利尿薬や、それに加えてインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬が併用されているが十分な効果は得られていない。軽症の腎性尿崩症では、抗利尿ホルモンによってある程度尿量を減少させることが可能と考えられている。

#### 5. 予後

以下にあげる合併症をきたす。最も重要な合併症は、新生児期・乳児期の高度な高 Na 血症と脱水による中枢神経障害である。適切な治療を早期に行わなかった場合、知能障害を残す。また、多尿に伴い、水腎症・水尿管や巨大膀胱など尿路系の拡張が発生し、その結果、逆流性腎症さらに腎不全にいたる例もある。手術時に血中 Na の調節が困難となり、死亡した症例も報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 200 人

#### 2. 発病の機構

未解明(遺伝子異常が関与)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(治癒させる治療法はない。サイアザイド系利尿薬などが使用されるが対症療法である)

#### 4. 長期の療養

必要(中枢神経、腎臓合併症をきたす)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

軽症(部分型)腎性尿崩症の診断基準を用いてバソプレシン投与後尿浸透圧 600 mOsm/kg 以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成」研究班

研究代表者 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 教授 神崎 晋

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。ただし、薬剤性を含む二次性のものを除外する。

#### 先天性腎性尿崩症の診断基準

##### A 症状

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

##### B 検査所見

1. 尿量は 1 日 3,000ml 以上(乳幼児では体表面積あたりの尿量が $2,500\text{ml}/\text{m}^2$ 以上)
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下
3. 水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を超えない
4. 血漿バソプレシン濃度は定常状態で 1.0 pg/ml 以上である。
5. バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない(完全型)  
部分型(軽症型)では軽度の尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

中枢性尿崩症、心因性多飲、高カルシウム血症、間質性腎炎、慢性腎盂腎炎

##### D 遺伝学的検査

1. 抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子, アクアポリン2遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのいずれかを満たし、Bの 5 項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 乳幼児期までに発症した例で、Aのいずれかを満たし、Bの 5 項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

軽症(部分型)腎性尿崩症の診断基準を用いてバソプレシン投与後尿浸透圧 600 mOsm/kg 以下を対象とする。

	バソプレシン投与前 尿浸透圧 (mOsm/kg)	バソプレシン投与後 尿浸透圧 (mOsm/kg)	バソプレシン投与前 血漿 AVP (pg/ml)
正常	(500)～800 以上*1	800 以上*2 反応(-)	血清浸透圧による が、<12
完全型 腎性尿崩症	300 未満	300 未満 反応(-)	正常～高値
部分型 腎性尿崩症	100～800	300～600 反応(-)～(+)	正常～高値

注1. 3歳未満では、健常人においても尿濃縮力が弱いため、3歳未満での判定には注意を要する。

注2. 上記の表において軽症腎性尿崩症が疑われる場合には、可能な限り抗利尿ホルモン V2 受容体およびアクアポリン-2 の遺伝子解析を行い、診断確定することが望ましい。

\*1 小児疾患の診断治療規準には 500～800 以上、別の文献では 600～800 台。

\*2 Gene review には 807 以上。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 226 間質性膀胱炎(ハンナ型)

### ○ 概要

#### 1. 概要

間質性膀胱炎とは、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」(間質性膀胱炎診療ガイドラインによる)である。その病型はハンナ型(ハンナ病変を有するもの)と非ハンナ型(有しないもの)に大別され、ハンナ型は内視鏡的にも病理学的にも明確な異常所見を有し、症状的にもより重症である。中高齢の女性に多いが、男性や小児にもみられる。原因は不明で、膀胱粘膜の機能障害や免疫学的機序が想定されている。頻回な排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質は大きく損なわれる。確立した治療法はなく、対症的な治療に留まる。再燃と寛解を繰り返し長期にわたる医学管理が必要となる。

#### 2. 原因

原因は不明であるが、膀胱粘膜の機能障害、免疫学的な異常反応、尿中の毒性物質などが想定されている。

#### 3. 症状

症状は、頻尿・夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、膀胱不快感、膀胱痛などが主体である。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定は困難である。膀胱の不快感や痛みは膀胱に尿がたまった時や冷えた時のほか、刺激物の摂取や精神的なストレスでも悪化する。痛みの部位は膀胱・尿道が多いが、膣・外陰部・腰部などにも波及することもある。時に、線維筋痛症、シェーグレン症候群、過敏性腸症候群などを合併する。日常生活には多大の障害が生じる。

#### 4. 治療法

対症療法としては、病態説明や食事指導が用いられる。内服治療薬としては、鎮痛薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、ステロイドなどが用いられる。内視鏡的な治療としては、膀胱水圧拡張術が広く用いられる。その際に膀胱内にハンナ病変を認めた場合は、その電気またはレーザーによる焼灼術も行なわれる。膀胱内への薬物注入治療として、ヘパリン、DMSO、ステロイドなどが用いられる。ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入も行なわれることがある。いずれの治療にも抵抗性で症状が強い症例に対しては、膀胱全摘術と尿路変更術が行なわれる。

#### 5. 予後

膀胱水圧拡張術またはハンナ病変の焼灼術により、約半数の症例で症状の寛解をみる。しかし、長期的に寛解するのは一部の症例に限られ、多くの症例では、再治療や追加治療が必要となる。これらの治療にも拘らず耐えがたい症状が持続する症例は膀胱全摘術が適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2000 人
2. 発病の機構  
不明(膀胱粘膜の透過性の亢進が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症的な治療が主体となる)
4. 長期の療養  
必要(一時的に寛解することもあるが、再発の危険がある)
5. 診断基準  
あり(間質性膀胱炎診療ガイドラインによる)
6. 重症度分類  
日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間質性膀胱炎に関する調査研究」

研究代表者 東京大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授 本間之夫

## <診断基準>

### 「間質性膀胱炎(ハンナ型)」の診断基準

#### A 症状

頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状がある(注)

注)症状には、頻尿、夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などがある。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定はできない。

#### B 検査所見

膀胱内にハンナ病変を認める(注)

注)ハンナ病変とは、正常の毛細血管構造を欠く特有の発赤粘膜である。病理学的には、上皮はしばしば剥離し(糜爛)、粘膜下組織には血管の増生と炎症細胞の集簇がみられる。ハンナ病変はハンナ潰瘍または単に潰瘍と称されることもある。

注)膀胱拡張術後の点状出血を認める場合も間質性膀胱炎と診断されるが、今回対象となるハンナ型とは異なり間質性膀胱炎(非ハンナ型)と分類される。膀胱拡張術後の点状出血とは、膀胱を約 80cm 水柱圧で拡張し、その後に内容液を排出する際に見られる膀胱粘膜からの点状の出血である。

#### C 鑑別診断

上記の症状や所見を説明できる他の疾患や状態がない(注)

注)類似の症状を呈する疾患や状態は多数あるので、それらを鑑別する。例えば、過活動膀胱、膀胱癌、細菌性膀胱炎、放射線性膀胱炎、結核性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、膀胱結石、前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、尿道狭窄、尿道憩室、尿道炎、下部尿管結石、子宮内膜症、膣炎、神経性頻尿、多尿などである。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A、B、C の全てを満たすもの

上記 B 検査所見で以下の 2 型に分類し、間質性膀胱炎(ハンナ型)を対象とする(注)

- ① 間質性膀胱炎(ハンナ型):ハンナ病変を有するもの
- ② 間質性膀胱炎(非ハンナ型):ハンナ病変はないが膀胱拡張術時の点状出血を有するもの

注)①の患者の方が高齢で症状も重症で、病理学な炎症所見が強い。治療方法も異なるので、この 2 者の鑑別は重要である。

<重症度分類>

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

重症度	基準
重症	膀胱痛の程度*が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が100ml 以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度*が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が200ml 以上

\* 膀胱痛の程度(0-10点)の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 227 オスラー病

### ○ 概要

#### 1. 概要

オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)は、1.鼻出血、2.舌・口腔粘膜・指・鼻の末梢血管拡張、3.内臓病変(胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形)、4.家族歴(遺伝性)を特徴とする疾患である。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝により発症する。現在まで、責任遺伝子としては、ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4の3つが確認されている。最近、この3つ以外の責任遺伝子の存在がいくつか推定されているが、確定はされていない。臨床病型として、ENG異常によるものはHHT1、ACVRL1異常によるものはHHT2と分類され、HHT1では肺および脳動静脈奇形が、HHT2では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。

#### 3. 症状

鼻出血、消化管出血、腹痛、口腔内出血、発熱、全身倦怠感、痙攣、頭痛など極めて多彩である。

#### 4. 治療法

肝臓以外の臓器に出現した血管奇形に対しては、カテーテルを用いた血管塞栓術が第一選択の治療法として行なわれる、その次に実施される治療法としては、脳血管奇形に対しては外科的摘出、定位放射線療法などがある。鼻出血に対しては、圧迫法、レーザー焼灼療法、鼻粘膜皮膚置換術などが行なわれる。消化管に生じた出血に対して内視鏡的治療が行なわれ、最近ではアルゴンプラズマ凝固が多く行なわれている。

#### 5. 予後

オスラー病による死亡率は2~4%と報告されている。本邦でも4例の死亡報告例があり、死因はそれぞれ脳膿瘍2例、敗血症1例、門脈-肝動静脈吻合による肝性脳症1例である。近年、血管塞栓術、レーザー治療などによりその殆どの血管病変が治療可能になってきており、致死的な血管病変、重篤な脳膿瘍、敗血症などの合併症が併発しなければ、予後は比較的良好と考えられている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 10,000 人
2. 発病の機構  
不明(責任遺伝子として ENG (Endoglin)、ACVRL1 (ALK1)、SMAD4 の関与が確認されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
自覚症状(mMRC 分類)、動脈血酸素分圧(酸素飽和度)、肺内シャント率、脳脊髄動静脈奇形の程度、  
肝臓動静脈奇形の程度、消化管出血の程度、鼻出血の程度を用いて、重症度3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

教授 巽 浩一郎

### <診断基準>

Definiteのみを対象とする。Probable及びPossibleの場合は、さらにオスラー病か否かの診断を経過観察も含めて進める。

### オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)の診断基準

#### A 症状

1. 鼻出血: 自然かつ反復性に出現
2. 末梢血管拡張症: 鼻腔、眼瞼、口唇、口腔、手指などに出現する拡張性小血管病変(圧迫により退色)

#### B 検査所見

1. 内臓病変: 胃腸末梢血管拡張、肺、脳、肝、脊髄の動静脈奇形
2. 家族歴(遺伝性): HHTと診断されている1親等の血縁者(兄弟、姉妹は1親等の血縁者に含まれる)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

単純性肺動静脈奇形など、遺伝性でない各臓器における単純性動静脈奇形

#### D 遺伝学的検査

1. ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1, 2+B-1, 2 の中の3項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの、あるいはDを満たすもの

Probable: A-1, 2+B-1, 2 の中の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1, 2+B-1, 2 の中の1項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

自覚症状(mMRC 分類)、動脈血酸素分圧(酸素飽和度)、肺内シャント率、脳脊髄動静脈奇形の程度、肝臓動静脈奇形の程度、消化管出血の程度、鼻出血の程度を用いて、重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	肺内シャント率	肝動静脈奇形、消化管出血	脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度	鼻出血(別に定める)
	息切れの程度	PaO <sub>2</sub>	血流シンチ法 ／100%酸素 吸入法による			
1	mMRC ≥ 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 95%)	肺内シャント率 < 5%	血管病変を認めるものの治療を要しない	血管病変を認めるものの治療を要しない	なし
2	mMRC ≥ 2	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 93%)	肺内シャント率 < 10%	血管病変を認め、治療を要するが、身体活動は制限されない	重症度 3 に至らない場合	軽度
3	mMRC ≥ 3	PaO <sub>2</sub> > 60 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 90%)	肺内シャント率 < 15%	血管病変を認め、治療を要し、身体活動が中等度に制限される	欄外(下記)に示す	中等度
4	mMRC ≥ 4	PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr (SpO <sub>2</sub> < 90%)	肺内シャント率 ≥ 15%	肝動静脈奇形の場合は肝不全を認め、消化管出血の場合は、輸血、内視鏡治療などの治療を要し、身体活動が高度に制限される。		重度

鼻出血の重症度(申請前3ヶ月間の平均)			
	頻度	持続時間	程度
軽症	週1回未満	< 5分	軽症(にじみ出る)
中等症	週1回以上	< 15分	中等症(あふれ出る)
重症	週2回以上	≥ 15分	重症(貧血あり、輸血歴あり)

頻度、持続時間、程度の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、鼻出血全体の重症度とする。

脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度3			
1) 脳出血、脳梗塞、脳膿瘍などの器質的変化があり、それによる高次脳機能障害あり、2) 外科的治療・脳血管内治療・定位放射線治療の適応あり、これらの治療後5年以内、3) 再発例(新たな脳出血、脳梗塞、脳膿瘍、脊髄出血の出現)			

自覚症状、動脈血液ガス分析、肺内シャント率、肝動静脈奇形、消化管出血、脳・脊髄動静脈奇形、鼻出血の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。治療を必要とする肺動静脈奇形が存在する場合、奇異性塞栓症の既往がある場合には重症度3とする。動脈血ガス分析ができない場合にはパルスオキシメータによる酸素飽和度で代用できる。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 228 閉塞性細気管支炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により末梢気道である細気管支の不可逆的閉塞をきたすことにより呼吸不全を呈する疾患である。

#### 2. 原因

病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することから、難病としてその機序の解明が求められている。マイコプラズマやウイルス感染、自己免疫疾患、移植医療などの誘因により発症することがあるとされているが、原因が全く推測の出来ない特発性症例もあり、原因や病態は明らかとなっていない。

#### 3. 症状

臨床症状は、乾性咳嗽や労作時呼吸困難である。肺機能検査では、閉塞性換気障害を示す。X線写真は、正常か、わずかに過膨張を示すにすぎず、CTにおいても病勢が進行しなければ、異常ととらえられる所見は乏しい。閉塞性細気管支炎の診断には、組織診断が重要である。しかし、病変が斑紋状分布であること、病変部位を的確に画像的にとらえる手段がないことから、外科的肺生検でも時に組織診断ができないことがある。経過は様々であり、1)急激に発症し、急速に進行するもの、2)急激に発症し病初期は急速に進行するが、その後安定した状態で慢性の経過をたどるもの、3)ゆっくりと発症し、慢性の経過で進行して行くものがある。

#### 4. 治療法

確立された治療法がないことから、治療の目標は、細気管支での炎症を抑制し安定した状態に保つことである。呼吸不全に対しては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)に準じた治療が選択される。

#### 5. 予後

病変が不可逆的であることから、予後不良である。最終的に、繰り返す気胸、気道感染、高炭酸ガス血症などで死亡する症例が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 300～500 人

#### 2. 発病の機構

不明(病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することが予想される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(確立された治療法がないことから、対症療法が実施される)

#### 4. 長期の療養

必要(治癒することはなく、慢性、時に急性に進行する)

5. 診断基準

なし(肺生検による病理診断に依存する)

6. 重症度分類

BOS病期分類を用いて BOS1 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班」

「厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班」

研究代表者 本間栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A 症状

1. 労作時呼吸困難
2. 咳嗽
3. 喀痰

#### B 検査所見

1. 画像検査所見：胸部X線写真は、ほぼ正常かわずかな過膨張。高分解能CTの吸気相・呼気相での撮影における空気捕らえ込み現象。
2. 生理学的所見：肺機能検査により、閉塞性換気障害。
3. 病理所見：肺生検組織により細気管支領域における粘膜下や細気管支周辺の線維化・瘢痕化が斑紋状に分布する。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、COPD、気管支喘息、間質性肺疾患の鑑別に加え、肺移植や骨髄移植などの移植後発症及び薬剤性や揮発性物質の吸入による閉塞性細気管支炎を除く。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を満たすこと+Bのうち3を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1を満たすこと+Bのうち1と2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

閉塞性細気管支炎症候群(BOS)の病期分類を用いてBOS1以上を対象とする。

表 1 BOS の病期分類

BOS 0	%FEV1 $\geq$ 80%
BOS 1	%FEV1 66-80%
BOS 2	%FEV1 51-65%
BOS 3	%FEV1 $\leq$ 50%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 229 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は 1958 年 Rosen らにより記載され、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

2008 年に発表した我が国の横断的疫学調査では、自己免疫性 PAP の罹患率は 0.5/百万人、有病率は 6 人/百万人と推定された。研究班では、研究および診療支援目的で、抗 GM-CSF 自己抗体を継続的に測定し、2013 年までに合計 811 名の PAP を診断した。PAP は自己免疫性 PAP(抗 GM-CSF 自己抗体未測定の場合は、特発性 PAP と呼び自己免疫性 PAP に含める)、続発性 PAP、先天性 PAP(遺伝子解析がなされた場合遺伝性 PAP と呼び先天性 PAP に含める)、未分類 PAP に分類されるが、それぞれ 92.8%、6.2%、0.4%、0.6%であった。2011 年から 2013 年までの罹患率はそれぞれ、0.5、0.7、0.8 人/百万人(平均 0.7 人/百万人)であった。このうち、指定難病は、自己免疫性 PAP と先天性 PAP である。

#### 2. 原因

自己免疫性 PAP では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。先天性 PAP としては surfactant protein (SP)-B、SP-C、ATP-binding cassette A3 (ABCA3)遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの遺伝子変異が報告されているが(遺伝性 PAP)、遺伝子異常の証明されていないものも少なくない。続発性 PAP は骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。

#### 3. 症状

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。先天性は重篤な場合が多い。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。

#### 4. 治療法

自己免疫性 PAP には、洗浄療法(全肺洗浄あるいは区域洗浄)が行われる。試験的治療法として GM-CSF の吸入療法が試みられる。先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。続発性 PAP では基礎疾患の治療、洗浄療法が行われるが効果は現時点では未確定である。肺移植が実施され移植肺に PAP が再発した報告がある。ステロイドの効果は一般に期待されない。

## 5. 予後

自己免疫性肺胞蛋白症の5年生存率は96%、10年生存率は88%であるが、患者はこの間繰り返し全肺洗浄等の治療を要する場合が多い。先天性肺胞蛋白症の予後は極めて悪い。また続発性肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症に比べて予後は悪い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約800人
2. 発病の機構  
不明(自己抗体が関与しているとされるが、発病機構の詳細は不明の点が多い)。
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治させる治療は未確立である)。
4. 長期の療養  
必要(大多数の患者は繰り返し治療が必要である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)。
6. 重症度分類  
重症度表を用いて管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究:重症難治化要因とその克服」  
研究代表者 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター長 井上義一

## <診断基準>

肺胞蛋白症(PAP)(自己免疫性、先天性)の診断基準

### A 症状

症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

### B 検査所見(以下の所見は診断の参考になる)

#### 1. 血液・生化学的検査所見

血清 KL-6、サーファクタントプロテイン(SP)-A、SP-D、LDH 高値

#### 2. 画像検査所見

高分解能 CT(HRCT)にて、以下の所見を認める。

---

#### 主要所見

1. すりガラス様陰影、通常両側性
2. 小葉内間質肥厚像および小葉間隔壁肥厚像
3. Crazy-paving pattern: 所見1と2の重なり合い
4. Consolidation
5. 地図状分布 geographic distribution
6. Subpleural sparing

#### その他の所見

1. 牽引性気管支拡張像
  2. 嚢胞
  3. 蜂窩肺
- 

(PAP ほぼ確実) Crazy-paving pattern(3.)が主体でこれに地図状分布(5.)、subpleural sparing(6.)が認められれば HRCT 診断で PAP がほぼ確実。

(PAP 疑い) Crazy-paving pattern のみを認めれば PAP 疑い。

(PAP を支持する所見) PAP ほぼ確実と PAP 疑いを「PAP を支持する所見」とする。

(鑑別を要する HRCT で Crazy-paving pattern を呈する疾患)ニューモシチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイルス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫など。

### 3. 生理学的所見

自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。

### 4. 病理組織学的所見

PAP の基本的な所見:左右肺に肺病変を来たした症例で;

---

- (1) 末梢気腔内に0.2 microns 大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十 microns 大の好酸性顆粒状物質が混在する。数 microns 大の lipid clefts が混在する
- (2) 末梢気腔内の細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。
- (3) 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で Surfactant apoprotein A (SpA)に陽性所見を示す。PAP に伴うことがある所見。
- (4) 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。
- (5) 肺泡領域の間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。多くは軽度まで。
- (6) 間質性線維化病変が存在することがある。稀に線維化病変が著明な症例がある。

PAP の肺病変自体では陰性の所見(他疾患を鑑別すべき所見):

- (1) 腫瘍性病変
  - (2) 肉芽腫性病変
  - (3) 好中球あるいは好酸球の浸潤
  - (4) 壊死病変
- 

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。まれに合併する事もある。

ニューモシス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺泡出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺水腫、吸引性肺炎

骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等では続発性 PAP を認める事がある。自己免疫性と続発性との鑑別のために必ず抗 GM-CSF 自己抗体の測定をすべきである。

## <診断の流れ>

以下の表の基準で PAP の診断をまず行い、次に図に示すアルゴリズムに従い PAP の分類診断を行う。

表 PAP の診断基準

---

### 原則、以下の 2 項目を満たすこと

1. 画像所見:胸部 CT(原則、高分解能 CT)撮影で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
  2. 病理・細胞学的所見:下の a 項または b 項を満たす。
    - a. 気管支肺胞洗浄(BAL)液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。顕微鏡で、パパンニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と、泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)がみられる。
    - b. 病理組織(経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検)で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。
- 

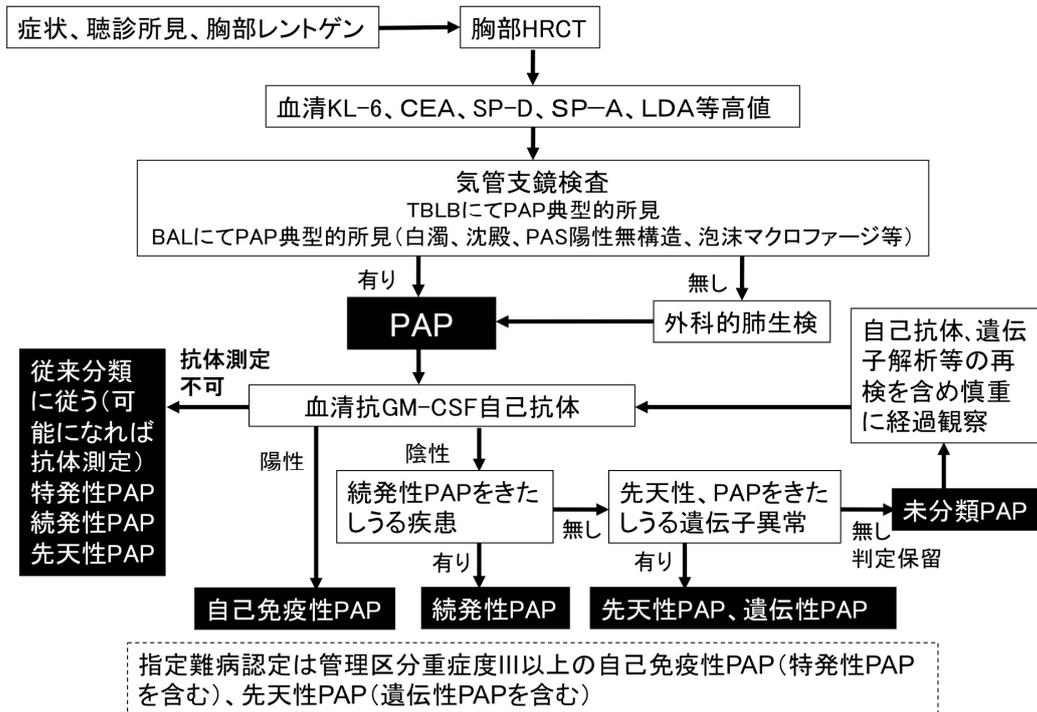
注 1)胸部高分解能 CTにて、びまん性すりガラス様陰影(GGO)が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状(辺縁が鮮明)であり、続発性肺胞蛋白症では均一(辺縁が不鮮明)であることが多い。上記画像所見参照。

注 2)自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であることを必要とする。抗 GM-CSF 自己抗体の測定がなされていない場合はこれまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

### 肺胞蛋白症の分類診断のアルゴリズム

以下のアルゴリズムに従って自己免疫性 PAP(抗 GM-CSF 自己抗体未測定の場合は、特発性 PAP と呼び自己免疫性 PAP に含める)、続発性 PAP、先天性 PAP(遺伝子解析がなされた場合遺伝性 PAP と呼び先天性 PAP に含める)、未分類 PAP を診断し、自己免疫性 PAP(特発性 PAP)及び先天性 PAP(遺伝性 PAP)を指定難病の対象とする。

図 肺胞蛋白症診断のアルゴリズム



註: 続発性 PAP をきたしうる疾患の一覧。尚、じん肺等に伴う PAP は歴史的に続発性と呼ばれていたが、多くは抗 GM-CSF 抗体陽性である。抗 GM-CSF 抗体による診断が推奨される。

疾患名	研究班成績 (n=56)	過去の文献から (n=57)
Hematological disorders	49 (88%)	43 (76%)
Myelodysplastic syndrome	49 (88%)	43 (76%)
Chronic myeloid leukemia	37 (66%)	6 (14%)
Myelofibrosis	3 (5%)	16 (37%)
Acute myeloid leukemia	2 (4%)	1
Acute lymphoid leukemia	2 (4%)	8 (14%)
Adult T cell leukemia	2 (4%)	3 (5%)
Aplastic anemia	1	0
Lymphoma	1	1
Multiple myeloma	1	3 (5%)
Plasmacytoma	0	1
Almphoplasia	0	1
Essential thrombocytosis	0	1
Infectious diseases	2 (3%)	3 (5%)
Autoimmune diseases	5 (9%)	4 (7%)
Post organ transplantation	0	4 (7%)
Non hematological malignancy	0	3 (5%)

### <重症度分類>

#### 【肺胞蛋白症の重症度と管理区分重症度】

PAP 重症度に難治例を考慮し管理区分重症度を計算する。管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

#### 【PAP 重症度】

重症度 (DSS)	症状	PaO <sub>2</sub>
1	無し	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
2	有り	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO <sub>2</sub>

#### 【管理区分重症度】

以下の場合、難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする（Ⅰ～Ⅵで表記）。その場合、管理区分重症度の後に（ ）を附記し詳細を記入。 例 管理区分重症度： Ⅲ（肺線維症合併）

- (1)明らかな肺線維症の合併
- (2)反復、継続する感染症合併
- (3)CPAP の場合

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 230 肺胞低換気症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群 (secondary alveolar hypoventilation syndromes: SAHS) の鑑別をして、肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) を診断することは重要である。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、Phenotype A と B では、睡眠時の呼吸動態に違いがあることが判明している。

AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気 (高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。原因としては呼吸の化学 (代謝) 調節系を構成する化学受容体の異常 (不全) が一部関与していると推定されている。Phenotype A は従来、原発性肺胞低換気症候群 (primary alveolar hypoventilation syndrome: PAH) と考えられていた病型である。

#### 2. 原因

呼吸の自動調節 (化学、代謝呼吸調節) 系の異常 (不全) と考えられている。一部の症例で PHOX2 遺伝子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

#### 3. 症状

症状としては、不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の眠気 (過眠) などが現れることがある。病状が進行すれば II 型呼吸不全が進行し、右心不全の徴候 (呼吸困難、全身の浮腫など) が出現してくる。それ以外に日中活動性低下に伴う諸症状を伴う。

#### 4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。非侵襲的換気療法、特に非侵襲的陽圧換気療法がほとんどの例で有効であるが、対症療法である。外国では横隔膜神経刺激も行われることがあるが、日本ではまれである。酸素投与、プロゲステロンやアセタゾラマイドなどの呼吸刺激剤も軽症例には使用されることがあるが、有効性は確立されていない。phenotype A 患者は鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、急性呼吸不全を誘導することがあり、注意が必要である。Phenotype B 患者も同様の傾向があり、注意が必要である。

#### 5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な統計はとられていないが、非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。長期予後は不良と推定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
3,000 人程度と推定される(呼吸不全に関する調査研究班による推定)
2. 発病の機構  
不明(機序不明の呼吸調節異常)
3. 効果的な治療方法  
未確立(非侵襲的陽圧換気療法)
4. 長期の療養  
必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)
5. 診断基準  
あり(呼吸不全に関する調査研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

教授 巽 浩一郎

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 肺胞低換気症候群の診断基準

#### A. 症状

1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の過眠
2. 右心不全の徴候(安静時ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫など)
3. 日中活動性低下に伴う諸症状

#### B. 検査所見

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症( $\text{PaCO}_2 > 45\text{Torr}$ )を認める。  
Phenotype A: 夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する  
Phenotype B: 夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する
2. 動脈血液ガス分析: $\text{PaO}_2$  60 Torr以下の慢性呼吸不全を呈する場合はHOTの併用を考慮
3. Phenotype A, B の判定は終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー)にて行う。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 肺の器質的疾患: COPD, 特発性間質性肺炎、気管支拡張症など  
COPD は閉塞性換気障害( $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ )で診断される疾患である。  
COPD で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症～中等症 COPD( $\% \text{FEV}_1 \geq 50\%$ )で $\text{PaCO}_2 > 50\text{Torr}$ の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。
2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)  
睡眠検査で無呼吸低呼吸指数(AHI)  $\geq 5$ は睡眠呼吸障害と診断する。AHI  $\geq 5$ で覚醒時の自覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI  $\geq 15$ の場合、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診断となる。  
SAS で覚醒時に $\text{PaCO}_2 > 52.5\text{Torr}$ (重症度 2 以上)を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。  
診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。
3. 神経筋疾患: 重症筋無力症など  
薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。  
画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

#### D. 遺伝学的検査

1. *PHOX-2*遺伝子の変異

Phenotype A に *PHOX-2* の変異が報告されているが、特に成人例では検査の意義は未確定。

Phenotype B は不明

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上+Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、  
Bの3にてphenotype A, Bが明らかなもの

Probable: Aのうち1項目+Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、  
Bの3にてPhenotype AまたはBが判定困難なもの

Possible: Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、  
Phenotype AまたはBが判定困難なもの(ポリソムノグラフィー未施行な場合)

<重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
		PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	NPPV/HOT 治療
1	mMRC ≥ 1	PaCO <sub>2</sub> > 45 Torr	問わず	問わず
2	mMRC ≥ 2	A: PaCO <sub>2</sub> > 50 Torr, B: > 52.5 Torr		問わず
3		A, B: PaCO <sub>2</sub> > 55 Torr	PaO <sub>2</sub> ≤ 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4			PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	mMRC ≥ 3	A, B: PaCO <sub>2</sub> > 60 Torr	PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。 HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。 PaCO <sub>2</sub> の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。				

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 231 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

$\alpha_1$ -アンチトリプシン(AAT)欠乏症( $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency:AATD)は、AAT の欠乏により、若年性に慢性閉塞性肺疾患 COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)を発症する疾患である。従来は、AAT 欠損症と呼称されたが、COPD 発症仮説から考慮すると、肺の防御因子である AAT の減少は COPD 発症素因になりうるため、AAT 欠乏症とする。

AATD は、血清 AAT 濃度  $< 90$  mg/dl(ネフェロメトリー法)と定義され、軽症(血清 AAT  $50 - 90$  mg/dl)、重症(血清 AAT  $< 50$  mg/dl)、の 2 つに分類される。なお、AATD 類縁肺疾患として、血清 AAT が正常範囲でも、AATD と類似した病態(55 歳未満で発症する閉塞性換気障害)を示す症例があり、AAT 以外の未知の発症素因による疾患が含まれると考えられる。これらは今後の研究課題である。

AATD 類縁肺疾患を含む若年発症重症 COPD は、重度の呼吸機能障害があり、薬物治療にも係らず 45%の患者で在宅酸素療法を要し、増悪の頻度が多いという重症・難治性の病像となっている。

AATD は通常の COPD とは異なる疾病であり、喫煙の影響をその発症要因としては、ほぼ考慮から外せる疾病である。

#### 2. 原因

閉塞性換気障害発症の原因としては、AAT を含む遺伝的素因、気道や肺の炎症反応の増強、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡などが関係している。

AATD 類縁肺疾患を含めて若年発症重症 COPD は、多様な側要因の寄与度の大きい不均一な疾患である。その中で、唯一明らかになっている病因は、 $\alpha_1$ -Pi (SERPINA1) 遺伝子変異により血清中の AAT が欠乏する状態であるが、それにより何故こういった病態を示すのかについて、明らかとなっていない点も多い。

#### 3. 症状

労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰が主な症状である。進行すると、労作時呼吸困難の程度が悪化し、酸素吸入、人工呼吸管理が必要になる。

#### 4. 治療法

AATD では、安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併存症の管理を行いつつ、重症度を総合的に判断し、呼吸リハビリテーション、薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。適応基準を満たせば、肺移植は重要な治療選択肢の一つである。

海外では AATD に対して AAT 補充療法が行われ、CT 画像上の気腫病変進行抑制効果が報告されている。

#### 5. 予後

診断から 5 年くらいの経過で、呼吸不全が死因になる可能性が高い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
未解明( $\alpha_1$ -Pi (SERPINA1)遺伝子の変異が関与)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏の程度、労作時呼吸困難の程度、閉塞性換気障害の程度を総合的に評価して、重症度を分類する。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

教授 巽 浩一郎

### <認定基準>

Definite、Probable を対象とする。

### $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の診断基準

#### A. 症状(発症年齢、発症要因)

1. 労作時息切れ
2. 喫煙の影響を、その発症要因からはほぼ外すことが可能であり、55 歳未満で発症・診断

#### B. 検査所見

##### 1. 呼吸機能所見:

気管支拡張薬吸入後でも FEV<sub>1</sub>/FVC(一秒率) < 70%

##### 2. 胸部画像所見

閉塞性換気障害の発症に関与すると推定される気腫病変、気道病変

##### 3. 血清 $\alpha_1$ -アンチトリプシン濃度

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症は血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシン濃度 < 90 mg/dl(ネフェロメトリー法)と定義され、軽症(血清 AAT 50 - 90 mg/dl)、重症(血清 AAT < 50 mg/dl)、の2つに分類される。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

通常の COPD、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核後遺症、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症

#### D 遺伝学的検査

1.  $\alpha_1$ -Pi (SERPINA1) 遺伝子
2. 閉塞性換気障害の発症に関与していると推定される遺伝子変異

### <認定のカテゴリー>

Definite: A-1, 2+B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたものであり、

B-3 の血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシン < 50 mg/dl

Probable: A-1, 2+B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたものであり、

B-3 の血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシン 50 - 90 mg/dl

Possible: A-1, 2+B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたもの

AATD 類縁肺疾患では、血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシンの値は基準を満たさないが、D-2 の未知の遺伝的素因により閉塞性換気障害を起こすと想定される。しかし現時点では AATD の認定はできない

<重症度分類>

重症度 2 以上を認定の対象とする

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	呼吸機能検査	(血液検査)
	息切れの程度	PaO <sub>2</sub>	%FEV <sub>1</sub>	血清 α <sub>1</sub> -AT 濃度
1	mMRC ≥ 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80 Torr	%FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	
2	mMRC ≥ 2	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr	50% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 80%	50~90 mg/dL (ネフェロメトリー法)
3		PaO <sub>2</sub> > 60 Torr	30% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 50%	
4	mMRC ≥ 3	PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr	%FEV <sub>1</sub> < 30%	<50 mg/dL (ネフェロメトリー法)
自覚症状、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。血清 α <sub>1</sub> -AT 濃度が表の基準を満たす場合は、他の項目の値に係らず、重症度を定める。自覚症状、血液検査が2又は3の場合は他の項目で判断する				

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 232 カーニー複合

### ○ 概要

#### 1. 概要

カーニー複合(Carney 複合)は、粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、1985 年に名付けられた疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があれば臨床的に診断されてきた。クッシング症候群、先端肥大症、女性化乳房、思春期早発症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いのも特徴とされる、多発性腫瘍症候群である。

#### 2. 原因

報告症例の約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散发例である。原因遺伝子座位として 2p16 (CNC type2)あるいは 17q2 (CNC type1)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、CNC type1 の原因遺伝子として PRKAR1A (protein kinase A regulatory subunit 1- $\alpha$ ) が 2000 年に同定されているが、CNC type2 の原因遺伝子は未だ同定されていない。

#### 3. 症状

症状、徴候は生下時に出現していることもあるが、診断時の平均年齢は 20 歳過ぎとされる。

##### 1) 皮膚病変

- a.点状皮膚色素沈着
- b.皮膚粘膜粘液腫
- c.青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性)

##### 2) 心病変

- 心粘液腫

##### 3) 内分泌病変

- a.原発性色素性結節状副腎皮質病変(primary pigmented nodular adrenocortical disease;PPNAD)
- b.成長ホルモン(GH)産生腺腫による先端肥大症
- c.甲状腺腺腫・癌

##### 4) 乳房病変

- a.乳房粘液腫症
- b.乳管腺腫

##### 5) 男性性器病変

- 大細胞石灰型セルトリ細胞腫(large-cell calcifying Sertoli cell tumor;LCCSCT)

##### 6) 末梢神経病変

- 砂腫状黒色神経鞘腫(psammomatous melanotic schwannoma; PMS)

##### 7) 骨病変

- 骨軟骨粘液腫

#### 4. 治療法

多様な腫瘍の発生に注意し、早期発見に努めることが重要である。通常、心粘液腫に対しては外科的切除、PPNAD によるクッシング症候群に対しては両側副腎摘除、皮膚および乳房粘液腫に対しては外科的切除、GH 産生下垂体腺腫に対しては外科的切除もしくはソマトスタチンアナログの併用が行われる。

#### 5. 予後

診断時の平均年齢は 20 歳とされ、多発性腫瘍の治療に奏効すれば通常の寿命を全うできるものと思われるが、一部は若年死する。また、罹患男性では妊孕性が低下している可能性があるが、明らかではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

100 人未満

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(外科治療などの対症療法のみ)

##### 4. 長期の療養

必要(進行性で、年齢が進むにつれて合併症が増えていく可能性がある)

##### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

##### 6. 重症度分類

1)または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「Carney 複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究」

研究代表者 旭川厚生病院 小児科部長 向井徳男

## <診断基準>

### カーニー (Carney) 複合の診断基準

#### A 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着(口唇、結膜、眼角、外陰部) \*
2. 粘液腫(皮膚、粘膜) \*\*
3. 心粘液腫 \*\*
4. 乳房粘液腫症 \*\*、または脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見
5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) \*\*、またはデキサメサゾン負荷試験 (Liddle 法) における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応
6. 成長ホルモン産生腺腫 \*\* による先端肥大症
7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫 \*\*、または精巣超音波検査での石灰化像
8. 甲状腺癌 \*\*、または若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節
9. 砂腫状黒色神経鞘腫 \*\*
10. 青色母斑、類上皮性青色母斑 (多発性) \*\*
11. 乳管腺腫 (多発性) \*\*
12. 骨軟骨粘液腫 \*\*

(\* 点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。)

(\*\* 病理診断で確定したもの)

#### B 補足診断項目

1. 一親等以内に Carney 複合罹患者の存在
2. *PRKAR1A* 遺伝子の不活化変異

## <診断のカテゴリー>

(1) または (2) を満たすこと

(1) A 項目のうち 2 つ以上

(2) A 項目の 1 つと、B 項目の 1 つ以上

### <重症度分類>

1) または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の中等症以上を対象とする。

軽症：血清 GH 濃度 1ng/mL 以下

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以下

合併症の進行はない

中等症：血清 GH 濃度 1.1～2.5ng/mL

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上

臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状)を認める

重症：血清 GH 濃度 2.6ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上

臨床的活動性および合併症の進行を認める

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 233 ウォルフラム症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

若年発症の糖尿病が初発症状となり、次いで視神経萎縮により視力障害を来す。この2つの特徴的な症候の合併により診断される。常染色体劣性遺伝性疾患。

糖尿病と視神経萎縮に加えて内分泌代謝系、精神神経系を広範に障害し、尿崩症、難聴、尿路異常、多彩な神経・精神症状などを合併する。主要徴候を英語で現したときの頭文字を取ってDIDMOAD症候群と呼ばれることもある。

#### 2. 原因

原因遺伝子 *WFS1* が 1998 年に同定され、遺伝子診断が可能になった。日本人の患者では約60%にこの遺伝子に変異が同定されている。*WFS1* 遺伝子にコードされる蛋白、WFS1 蛋白 (wolframin)は主に細胞内小器官である小胞体に存在し、この蛋白を欠損する細胞は小胞体ストレスに脆弱であることが示されている。また、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞では小胞体に加えてインスリン分泌顆粒にも存在していることが最近明らかになっている。しかしながらこの蛋白の機能や、症候の発症メカニズムについては依然不明な点が多い。

*WFS1* 遺伝子に変異が同定できない Wolfram 症候群患者も存在し、多様性がある。最近、WFS2 として *CISD2* 遺伝子が同定されたがヨルダン以外の患者での報告はない。

#### 3. 症状

典型例では 10 歳前後に発症するインスリン依存性の糖尿病が初発症状となる。やや遅れて視神経萎縮による視力障害が発症し、失明に至りうる。この2つの徴候の合併によりウォルフラム症候群の診断がなされている。その他、中枢性尿崩症、聴力障害(感音性難聴)や尿路異常(水腎症、尿管の拡大)、神経症状(脳幹・小脳失調、けいれん)、精神症状(抑鬱、双極性障害など)を種々の組み合わせで合併し、これらの症候に伴う多彩な症状を呈する。

症候は一般に進行性であるが、症例あるいは病期により、一部の症候のみを呈する場合がある。

尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症などが生命予後を決定しうる。

#### 4. 治療法

糖尿病に対してはインスリン療法、尿崩症に対してはデスマプレッシンの投与が行われる。その他、必要な対症療法、支持療法が行われる。根本的な治療は確立されていない。

#### 5. 予後

症状は進行性である。糖尿病、尿崩症に対しては、障害インスリンや抗利尿ホルモンの投与が必要である。失明に至視力低下、難聴、神経症状が患者の生活の質を低下させる。尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症(誤嚥性肺炎など)などが生命予後を決定しうる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(常染色体劣性遺伝。WFS1 遺伝子変異によるものが 60-70%)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満  
または、modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究」班  
研究代表者 山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学 教授 谷澤 幸生

### <診断基準>

診断例を対象とする。

#### 主要項目

1. 糖尿病(通常、30歳未満で発症し、インスリン依存状態に至る)
2. 視神経萎縮
3. 遺伝子診断により、WFS1 遺伝子に変異が証明される

#### 参考項目

1. 感音性難聴
2. 中枢性尿崩症
3. 尿路異常(水腎症、尿管の拡大、無力性膀胱など)
4. 神経症状(脳幹・小脳失調、ミオクローヌスなど)
5. 精神症状(うつ、情動障害など)

#### 診断

- 主要項目1から3のうち2つ以上を満たすことにより診断する。
- 視神経萎縮は、徐々に進行する両眼の視力障害と、眼底検査での視神経乳頭蒼白所見をもって診断する。中心フリッカー検査での閾値低下・視野検査での暗点や視野欠損を参考とする。
- 参考項目にあげた徴候を種々の組み合わせで合併する。主要項目の1または2に加えて参考項目のいずれか1つ以上の合併が見られた場合は疑い例としてその他の症状の発現を注意深く観察するとともに、同意取得を得てWFS1 遺伝子検査を行うことが望ましい。

#### 注)

- 抗GAD抗体は陰性
- 糖尿病は通常インスリン依存状態に至るが、インスリン分泌は完全には廃絶しないことがある。
- 糖尿病網膜症や緑内障などに続発する2次性の視神経萎縮は主要項目から除外する。
- 参考項目を含む主要徴候(Diabetes Insipidus(尿崩症), Diabetes Mellitus(糖尿病), Optic Atrophy(視神経萎縮), Deafness(難聴))の頭文字を取って、DIDMOAD 症候群とも呼ばれる。

## <重症度分類>

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

または、modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症(ペルオキシソーム形成異常症)の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害をきたして多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群など15の疾患に分類されている。ここではすでに指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

#### <疾患分類>

##### 1.ペルオキシソーム形成異常症(PEX 遺伝子異常症)

- (1) ツェルベーター症候群
- (2) 新生児型副腎白質ジストロフィー
- (3) 乳児レフサム病
- (4) 根性点状軟骨異形成症1型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1

##### 2.単独欠損症

- (1) 副腎白質ジストロフィー
- (2)  $\beta$ -酸化系酵素欠損症
  - アシル-CoA オキシダーゼ (AOX) 欠損症
  - D-二頭酵素 (DBP) 欠損症
  - Sterol carrier protein X (SCPx)欠損症
  - 2-Methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損症
- (3) レフサム病
- (4) プラスマローゲン合成系酵素欠損症
  - 根性点状軟骨異形成症2型, 3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3
- (5) 原発性高シュウ酸尿症 I 型
- (6) アカタラセミア(無カタラーゼ血症)

##### 3.その他

Contiguous *ABCD1 DXS1357E* deletion syndrome (CADD5)

#### 2. 原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化やフィタン酸  $\alpha$  酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要な多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで10個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞれの遺伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオキシソームへの輸送に関わる PEX 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで13個の原

因となる *PEX* 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状をきたす最重症のツェルベーター症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。

### 3. 症状

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では、出生直後からの筋緊張低下や異常顔貌を呈し、脳肝腎など全身に重篤な障害をきたす。ペルオキシソーム病に共通する症状は認めないが、疾患ごとに発達障害から神経障害(けいれん、知能障害など)、視覚、聴覚の異常から肝臓、腎臓、骨など全身に様々な症状がみられる。発症時期や臨床経過も疾患ごとに異なり、同じ疾患でも症状や重症度には幅がある。

### 4. 治療法

多くのペルオキシソーム病では根治療法としての治療法は確立しておらず、対症療法が中心となっている。その中でもレフサム病でのフィタン酸制限食や、原発性高シュウ酸尿症での肝移植や腎移植、無カタラーゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

### 5. 予後

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では乳児期早期に死亡するが、他のペルオキシソーム病は疾患により予後は様々である。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(病因遺伝子は解明も病態は不明な疾患が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が中心で、一部に移植や食事療法がある)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(疾患ごとに研究班で作成)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

「ライソゾーム病&ペルオキシソーム病に関する調査研究班」  
研究代表者 東京慈恵会医科大学 名誉教授 衛藤義勝

## <診断基準>

### ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

#### A 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個の *PEX* 遺伝子のどれかに異常をもつツェルベーガースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型は *PEX7* 遺伝子異常による。

##### 1. ツェルベーガー症候群

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

##### 2. 新生児型副腎白質ジストロフィー

ツェルベーガー症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数ヶ月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルベーガー症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

##### 3. 乳児レフサム病

ツェルベーガースペクトラムの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来し、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

##### 4. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める。

#### B 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ① 極長鎖脂肪酸

ツェルベーガースペクトラムでは C26:0, C25:0, C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

###### ② フィタン酸、プリスタン酸

ツェルベーガースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。但し、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認められ、プリスタン酸の増加は認めない。

### ③ プラスマローゲン

ツェルベーガースペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

## 2. 画像診断(頭部 MRI, 頭部 CT)

ツェルベーガー症候群の頭部 CT では側脳室拡大(胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

## 3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルベーガースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数、またはモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

## 4. 相補性解析

ツェルベーガースペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. ツェルベーガー スペクトラム

#### <新生児期>

ダウン症候群、プラダウィリー症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など

#### <乳幼児期以降>

アッシャー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性をきたすライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など

全経過でペルオキシソームβ酸化酵素欠損症、CADD5、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

### 2. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要)、プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP type2 および3、ツェルベーガースペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

## D 遺伝学的検査

### 1. ツェルバーガースペクトラム

12個の *PEX* 遺伝子(*PEX1*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX26*)  
の変異

### 2. RCDP type1

*PEX7* 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

##### 1. ツェルバーガースペクトラム

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の異常。
- (3) 患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)~(3)の項目を満たすもの。
- ② *PEX* 遺伝子変異が同定されたもの。

##### 2. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加およびプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常。
- (3) *PEX7* 遺伝子変異が同定されたもの。

確診例としては、(1)~(3)の項目を満たすもの。

## <診断基準>

### ペルオキシソーム $\beta$ 酸化系酵素欠損症の診断基準

#### A 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

##### 1. アシル CoA オキシダーゼ(AOX)欠損症

新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度、もしくは明らかでない症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝種大を認める。平均生存年齢は5歳(4~10歳)とされているが、成人生存例も見つかっている。

##### 2. D-二頭酵素(DBP)欠損症

ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1ヶ月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には点頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルベーター症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは2歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

##### 3. ステロールキャリアプロテイン X(SCPx)欠損症

17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部MRIで視床、橋にT2高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。

##### 4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ(AMACR)欠損症

乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏をきたすタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

#### B 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ① 極長鎖脂肪酸

C26:0、C25:0、C24:0などの直鎖脂肪酸を基質とするAOXとDBP欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特にAOXではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。

###### ② フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

ペルオキシソーム $\beta$ 酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物DHCA/THCAの分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBPやSCPx欠損症では蓄積する傾向にある。また両者のR体はAMACRによりS体に変換されてから $\beta$ 酸化を受けるため、AMACR欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン酸の前駆体であるフィタン酸も蓄積する。但し、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

## 2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRIにて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

## 3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また AOX と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. AOX および DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病。

### 2. SCPx 欠損症

白質変性症。

### 3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、adrenomyeloneuropathy やレフサム病などのペルオキシソーム病。

## D 遺伝学的検査

### 1. AOX, DBP, SCPx, AMACR 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。
- (3) イムノブロットまたは細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)-(3)の項目を満たすもの。
- ② 各疾患の(1)-(3)の項目1つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの。

## <診断基準>

プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3 の診断基準

### A 症状

RCDP type 2,3とも type 1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

### B 検査所見

#### 1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2,3ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少をみとめる。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

#### 2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP acyltransferase 活性、type3 では alkyl-DHAP synthase 活性の低下を認める。ただし、DHAP acyltransferase は alkyl-DHAP synthase とのヘテロトリマーを形成して機能しているため、alkyl-DHAP synthase 欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP acyltransferase 活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 が alkyl-DHAP synthase の受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の chondrodysplasia punctata が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積や thiolase のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

### D 遺伝学的検査

1. RCDP type 2 は *dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase*、type 3 は *alkyl-DHAP synthase* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常。
- (3) DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の活性低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)-(3)の項目を満たすもの。
- ② (1)-(3)の項目1つ以上に DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の遺伝子変異を認めるもの。

## <診断基準>

### レフサム病の診断基準

#### A 症状

発症年齢は7ヶ月から50歳で、発症時期と重症度は必ずしも関連しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は30歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

#### B 検査所見

##### 1. 血中フィタン酸の測定

血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが、多くの症例で200  $\mu$ M以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸/プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

##### 2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病。

#### D 遺伝学的検査

##### 1. *PHYH* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

(1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。

(2) 血中フィタン酸の増加。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの。

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの。

## <診断基準>

### 原発性高シュウ酸尿症 I 型の診断基準

#### A 症状

発症は乳児期より 50 歳までみられるが、半数以上の症例は 5 歳以前に、90% 以上は 25 歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本症の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

#### B 検査所見

##### 1. 生化学的検査

尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症 II 型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。

##### 2. 腎エコー

##### 3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症。

#### D 遺伝学的検査

##### 1. AGXT 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇。
- (3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下
- (4) AGXT 遺伝子変異を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(3)または(4)の項目を満たすもの。
- ② (3)または(4) 未実施でも(1)および(2)の項目を満たすもの。

## <診断基準>

### アカタラセミア(無カタラーゼ血症)の診断基準

#### A 症状

多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例までである。前述した様に、近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

#### B 検査所見

##### 1. 血中カタラーゼ活性の測定

血液が過酸化水素で黒褐色に変わることよりも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

#### D 遺伝学的検査

##### 1. *catalase* 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

(1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。

(2) 血中カタラーゼ活性の低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの。

② *catalase* 遺伝子変異が同定されたもの。

## <重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
3_ 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 235 副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌低下による PTH 作用障害から低カルシウム(Ca)血症や高リン血症が惹起され、主に低 Ca 血症による症状が問題となる疾患である。

#### 2. 原因

副甲状腺機能低下症の原因は、遺伝子異常、頸部手術後、肉芽腫性疾患、免疫異常など、多岐に渡る。

#### 3. 症状

低 Ca 血症による口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題となる場合が多い。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。

#### 4. 治療法

テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸 Ca の静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中 Ca 濃度を上昇させるために活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が主として使用される。これに加え、Ca 製剤が併用される場合がある。ただしこれらの治療は、病因に基づく治療法ではなく、高 Ca 血症や高 Ca 尿症、腎石灰化や尿路結石、腎機能障害などの有害事象を惹起する場合がある。

#### 5. 予後

現状の治療により、血中 Ca 濃度を上昇させ、テタニーや全身痙攣を予防することはある程度可能である。ただし、不規則な服薬や食事量低下による Ca 摂取量の減少などにより、症状が出現する場合がある。さらに上述のように、治療薬による有害事象が問題となる場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常の場合でも、該当遺伝子変異が PTH 分泌障害を惹起する機序は不明な場合が多い。  
また、特発性副甲状腺機能低下症と呼ばれる疾患の病因は明らかではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が、治療に用いられている。しかし本治療は、病因に基づく治療ではなく、  
しばしば高 Ca 血症や腎機能障害などの有害事象が問題となる。)

4. 長期の療養

必要(発症すると生涯持続し、治療を中断することができない。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本内分泌学会

### <診断基準>

副甲状腺機能低下症の診断基準で Definite、Probable とされたものを対象とする。ただし、二次性副甲状腺機能低下症、マグネシウム補充により治癒する場合を除く。

### 副甲状腺機能低下症の診断基準

#### A 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

#### B 検査所見

1. 低 Ca 血症、かつ正または高リン血症
2. eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30 pg/ml 未満

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 1 項目以上 + Bのうち 3 項目を満たすもの

Probable: Bのうち 3 項目を満たすもの

Possible: B のうち 1 と 3 を満たすもの

### <除外項目>

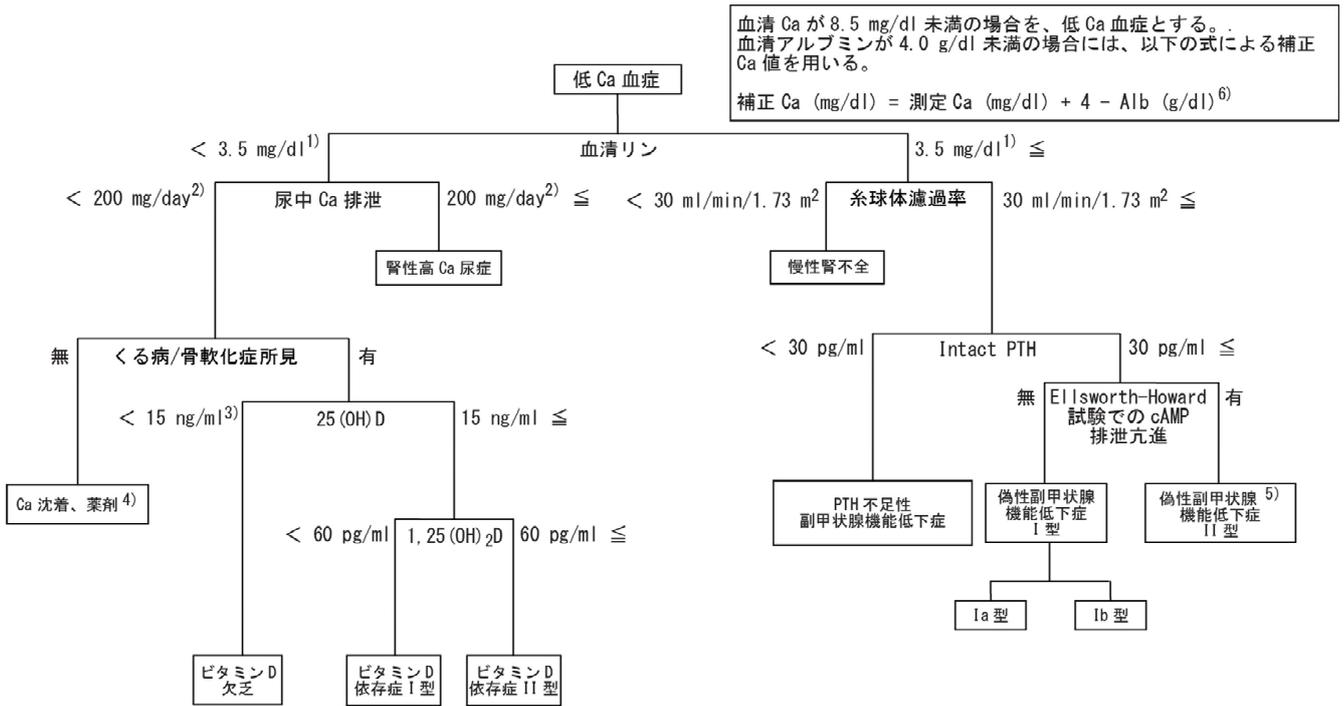
#### 1. 二次性副甲状腺機能低下症

二次性に副甲状腺機能低下を来す疾患は以下のとおり

- ・頸部手術後
- ・放射線照射後
- ・悪性腫瘍の浸潤
- ・肉芽腫性疾患
- ・ヘモクロマトーシス
- ・ウィルソン病
- ・母体の原発性副甲状腺機能亢進症(新生児・一過性)

#### 2. マグネシウム補充により治癒する場合

低マグネシウム血症を認める場合には硫酸マグネシウム等による補充を行い、低マグネシウム血症の改善に伴い低 Ca 血症が消失する場合には、低マグネシウム血症に対する治療を継続する。



- 1) 乳児では 5.5 mg/dl、小児では 4.5 mg/dl を用いる。
- 2) 小児では 4 mg/kg/day を用いる。
- 3) 特に小児では、血清 25(OH)D が 15 ng/ml を超えていても、ビタミン D 欠乏が否定できない場合がある。このような場合には、まずビタミン D の補充が薦められる。
- 4) 副甲状腺手術後の飢餓骨症候群、骨形成性骨転移、急性肺炎、ビスフォスフォネートなどの薬剤が含まれる。
- 5) 報告されている偽性副甲状腺機能低下症 II 型患者には、尿管障害を伴う例や抗悪性薬による治療中の例が含まれている。これらの Ca 代謝に影響する原因を有さない偽性副甲状腺機能低下症 II 型患者が存在するかどうかは、明らかではない。
- 6) クエン酸などのキレート剤は、総 Ca 濃度を変化させずにイオン化 Ca 濃度を低下させる。

図 1. 低 Ca 血症の鑑別フローチャート

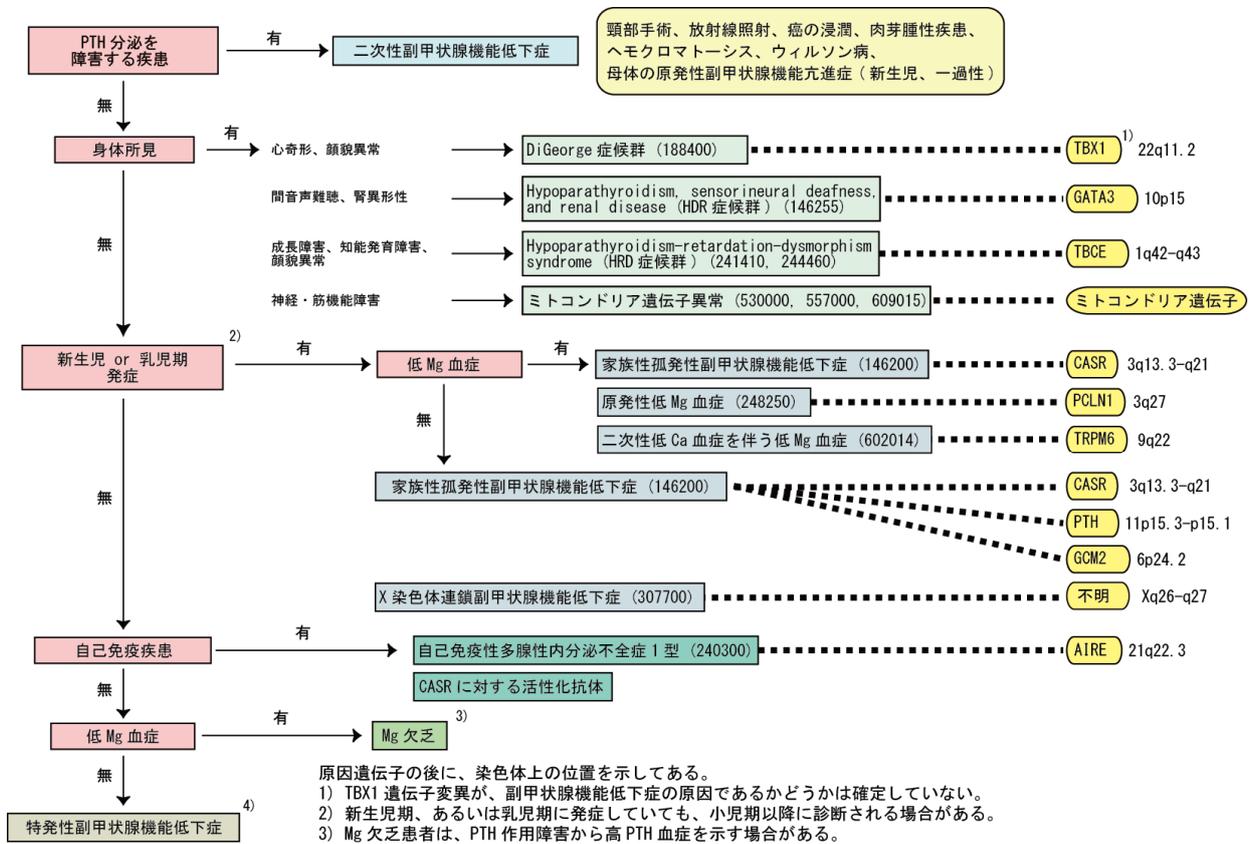


図 2. PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャート

### <重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症: 生化学異常を認めるものの、感覚異常やテタニーなどの症候を認めず、日常生活に支障がない。

中等症: 低 Ca 血症を認め、しびれなどの感覚異常を認め、日常生活に支障がある。

重症: 低 Ca 血症を認め、テタニーや痙攣などにより、日常生活に著しい支障がある。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 236 偽性副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺ホルモン(PTH)が正常に分泌されているにもかかわらず、PTHに対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態である。偽性副甲状腺機能低下症にオルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する病型をIa型、合併しないものをIb型と呼ぶ。その他にIc型、II型の病型が提唱されているが、Ic型の区分は意義が確立されておらず、II型は独立した疾患として存在するのかが疑問視されている。

#### 2. 原因

PTHの受容体であるPTH/PTHrP受容体(PTHR1)と、細胞内シグナル伝達系のサイクリックAMP(cAMP)を生成するadenylyl cyclase(AC)との間に介在するGs $\alpha$ タンパクの活性低下が原因である。Gs $\alpha$ タンパクをコードするGNAS遺伝子領域は複雑なインプリンティング調節を受けている。母由来アレルのGs $\alpha$ タンパク発現と父由来アレルのGs $\alpha$ タンパク発現抑制には組織特異性があり、多くのホルモン標的組織では母由来アレルの発現が優位であるために異常Gs $\alpha$ タンパクをコードする遺伝子が母から由来したときにはホルモン抵抗性をきたし偽性副甲状腺機能低下症Ia型となる。一方、異常Gs $\alpha$ タンパクをコードする遺伝子が父から由来したときには子はホルモン抵抗性を伴わない偽性偽性副甲状腺機能低下症となる。

Ib型ではGNAS遺伝子近傍のDNAメチル化パターン異常がみられGs $\alpha$ タンパク発現量の低下が原因であると推測されるが、その機序は不明である。

#### 3. 症状

低カルシウム血症による症状は、口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題である。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。PTH以外のホルモンに対する抵抗性をしめす症例があり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を合併することがある。オルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する。AHOの症候とは、異所性皮下骨化、短指趾症、円形顔貌、肥満、低身長、知能障害である。

#### 4. 治療法

低カルシウム血症に対して活性型ビタミンD投与により治療する。TSH抵抗性による甲状腺機能低下症を合併する場合には甲状腺ホルモン薬の補充療法、GHRH抵抗性による成長ホルモン分泌不全を合併する場合には成長ホルモン投与を行う。

#### 5. 予後

活性型ビタミンD投与を継続することで低カルシウム血症は是正されこれによる症状はほぼなくなるが、過剰なビタミンD投与による尿路結石、腎機能低下が治療にともなう合併症となることがある。オルブライト

遺伝性骨ジストロフィーはすべての症例にみられる訳ではなく、症状の程度も多様であるが、異所性皮下骨化は発生した部位、大きさによっては運動制限、生活制限の原因となる。外科的切除以外対処方法がないが、同一部位に再発することもある。知能障害の程度も多様であるが、ホルモン補充療法によっては改善しないものと考えられている。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 400 人
2. 発病の機構  
不明(*GNAS* 遺伝子の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(ホルモン受容機構異常に関する調査研究班)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて重症を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」  
千葉県こども病院 診療部長 皆川真規

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の診断基準

##### A 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

##### B 検査所見

1. 低カルシウム血症、正または高リン血症
2. eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30 pg/ml 以上

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

##### ビタミン D 欠乏症

\* 血清 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) が 15ng/ml 以上であっても B の検査所見であること。25(OH)D が 15ng/ml 未満の場合にはビタミン D の補充等によりビタミン D を充足させたのちに再検査をおこなう。

##### D 遺伝学的検査

1. *GNAS* 遺伝子の変異
2. *GNAS* 遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化異常

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たすもの

### <重症度分類>

下記を用いて重症を対象とする。

重症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とすることに加え、異所性皮下骨化、短指趾症、知能障害により日常生活に制約があるもの。

中等症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とするもの。

軽症:特に治療を必要としないもの。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 237 副腎皮質刺激ホルモン不応症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ACTH 不応症は、家族性アジソン病から独立した疾患単位であり、先天性の要因により、グルココルチコイドであるコルチゾール、および副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下するが、ミネラルコルチコイドであるアルドステロンの分泌は保たれている状態である。ACTH 不応症は、無涙症(alacrima)、アカラシア(achalasia)を合併することがあり、Triple A 症候群(Allgrove 症候群)と呼ばれる。

#### 2. 原因

ACTH 不応症における遺伝子異常としては、ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体の膜表面移送に必要な MRAP 異常、ミトコンドリアの nicotinamide nucleotide transhydrogenase(NNT) や TXNRD2 (thioredoxin reductase) の異常が、一部で同定されている。Triple A 症候群(Allgrove 症候群)における遺伝子異常としては、ALADIN(AAAS)異常が同定されている。

#### 3. 症状

嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血糖などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、学童になってから発症する例がある。新生児黄疸が重症・遷延化することもある。なかに高身長を呈する患者もいる。

Triple A 症候群(Allgrove 症候群)では、ACTH 不応症に無涙症(alacrima)とアカラシア(achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

#### 4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドの速やかな補充と、水分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。

#### 5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子の異常などが示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要となる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
1)~4)のいずれかを満たすものを対象とする。
  - 1)「血中コルチゾールの低下を認める」
  - 2)「負荷試験への反応性低下」
  - 3)「何らかの副腎不全症状がある」
  - 4)「ステロイドを定期的に補充している者」

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究分担者 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室長 勝又規行  
(研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦)

## <診断基準>

確実例を対象とする。

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)不応症

### I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:発症時期は新生児期から成人期までさまざまである。

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 全身の色素沈着

3. トリプル A 症候群の場合には ACTH 不応に加え無涙症、アカラシア、精神運動発達の遅れを程度の差はあるが伴う。

### II. 検査所見

1. コルチゾール、副腎アンドロゲンの産生低下

(1)血中コルチゾールの低値

(2)血中副腎性アンドロゲンの低値

(3)尿中遊離コルチゾールの低値

(4)ACTH 負荷試験における血中コルチゾールの反応性の低下または消失

2. 血中 ACTH の高値

3. 血漿アルドステロンは正常、血漿レニン活性または濃度正常。

### III. 遺伝子診断

MC2R 遺伝子, MRAP 遺伝子, NNT 遺伝子, TXNRD2 遺伝子等の異常

トリプル A 症候群は ALADIN 遺伝子異常。

### IV. 除外項目

・副腎低形成症

・21-水酸化酵素欠損症

・先天性リポイド過形成症

(注1)MC2R(ACTH 受容体)、MRAP(MC2R-accessory protein)は ACTH 受容体と相互作用する蛋白、NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase)、TXNRD2 (thioredoxin reductase) はミトコンドリア蛋白

### [診断基準]

確実例:Iのいずれかひとつ, IIのすべておよび IIIのいずれかの1つの遺伝子異常を満たすもの

ほぼ確実例:Iのいずれかひとつおよび IIのすべてを満たすもの

### <重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

#### 1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値  $4 \mu\text{g/dL}$  未満

#### 2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷( $250 \mu\text{g}$ )に対する血中コルチゾールの反応  $15 \mu\text{g/dL}$  未満

#### 3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

#### 4)「ステロイドを定期的に補充している者」

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 238 ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

別名、低リン血症性くる病・骨軟化症と呼ばれる疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼んでいる。くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患で、下記の症状により、罹患患者の QOL を重度に障害しうる。ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症とは異なり、天然型ビタミン D により完治しない。

#### 2. 原因

近年の研究により、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症の多くは、繊維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) の過剰産生によるものであることが明らかにされてきた。FGF23 は、腎尿細管リン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、生理的には骨で産生されるものと考えられている。遺伝性のビタミン D 抵抗性くる病では、いくつかの遺伝子異常により骨での FGF23 産生が亢進するものと考えられている。ただし、これらの原因遺伝子変異がどのような機序により FGF23 を促進しているかは不明である。また、後天性ビタミン D 抵抗性骨軟化症の代表的疾患である腫瘍性骨軟化症では、PMTMCT (Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant) などの良性の腫瘍より FGF23 が過剰産生される。この場合にも、腫瘍による FGF23 過剰産生の機序は不明である。

#### 3. 症状

ビタミン D 抵抗性くる病では、O 脚や X 脚などの骨変形、成長障害、脊柱の湾曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が生じうる。ビタミン D 抵抗性骨軟化症では、筋力低下や骨痛が主徴となる。適切な治療が行われないと、著明な筋力低下から、ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は完全に寝たきりになってしまう場合もある。

#### 4. 治療法

リン製剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が、使用されている。ただし、これらは病因に基づく治療ではなく、また下痢や高カルシウム血症などによる腎機能障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの有害事象が問題となる場合がある。

#### 5. 予後

現在の治療により、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成長障害はある程度改善するものの、成人後も平均身長を下回る場合が多い、また、特に下肢の骨変形の完全な防止は困難である。ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は、治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班の全国調査から、本邦での年間発症症例数 117 例 (95% CI 75-160)と推定されている。

### 2. 発病の機構

不明(上述のように、FGF23 過剰産生の機序は不明である。)

### 3. 効果的な治療方法

未確立(リン製剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が使用されているものの、病因に基づく治療法ではない。)

### 4. 長期の療養

必要(遺伝性のくる病では、低リン血症は生涯継続する。ビタミン D 抵抗性骨軟化症でも、服薬を中止できない場合が多い。)

### 5. 診断基準

あり(厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究は、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で作成。)

### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 教授 赤水尚史

## <診断基準>

下記の疑いを含め、①血清リン低値、②FGF23 高値を満たす、図では別名の FGF23 関連低リン血症と記載されているビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症を対象とする。

### 【診断指針】

#### ●くる病

##### 大項目

- a) 単純 X 線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)
- b) 高アルカリホスファターゼ血症\*

##### 小項目

- c) 低リン血症\*、または低カルシウム血症
- d) 臨床症状
  - 脚・X 脚などの骨変形、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか

\*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

低カルシウム血症 血清カルシウム補正值 8.4 mg/dl 以下

イオン化カルシウム 2.1 mmol/l 以下

低リン血症と判定するための年齢別の基準値を示す(施設間での差を考慮していないので、参考値である)。

血清リン値(示した値以下を低リン血症と判定する)

1 歳未満	4.5 mg/dl
1 歳から小児期	4.0 mg/dl
思春期以降成人まで	3.5 mg/dl

##### 高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP	1 歳未満	1200 IU/L 以上
	1 歳から小児期	1000 IU/L 以上
	思春期の成長加速期	1200 IU/L 以上

#### 1) くる病

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの

#### 2) くる病の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つのうち 1 つをみたすもの

ただし、下記の除外診断を考慮すること

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 依存症 1 型、2 型、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

●骨軟化症\*\*

大項目

- a) 低リン血症、または低カルシウム血症
- b) 高骨型アルカリホスファターゼ血症

小項目

c) 臨床症状

筋力低下、または骨痛

(筋力低下の程度:しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など)

d) 骨密度

若年成人平均値(YAM)の 80%未満

e) 画像所見

骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、または単純 X 線像での

Looser's zone

1) 骨軟化症

大項目 2 つと小項目の 3 つをみたすもの

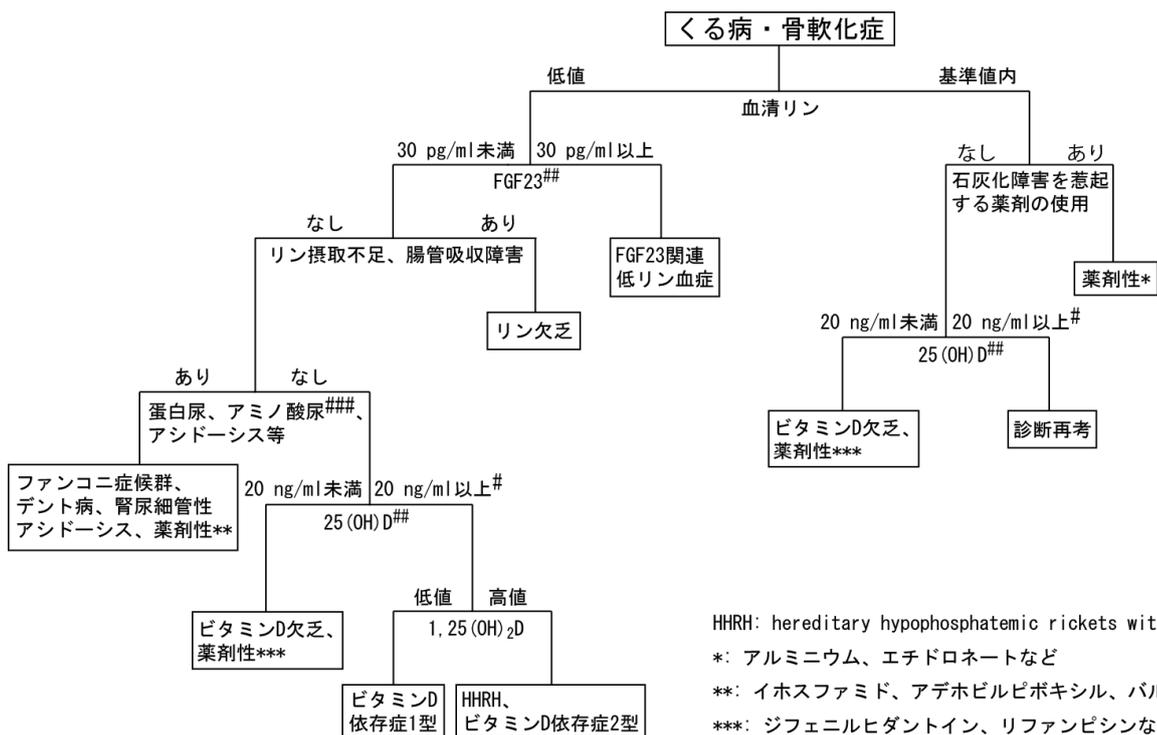
2) 骨軟化症の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの

除外すべき疾患

骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異常栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症

\*\*くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。



# 小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。  
 ## 保険適用外検査。  
 ### ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

### <重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

**軽症:** 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

**中等症:** 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症

**重症:** 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。3次性の副甲状腺機能亢進症

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 239 ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症は、ビタミン D 依存症ともいい、遺伝性に天然型ビタミン D に対する抵抗性を示すくる病(骨軟化症)をきたす疾患で、生理量のビタミン D ではその作用が不足する病態である。通常生後数カ月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。腎臓の 25 位水酸化ビタミン D 1 $\alpha$  位水酸化酵素遺伝子(*CYP27B1*)の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1 型(Vitamin D-dependent rickets, type 1: VDDR 1)と、ビタミン D 受容体遺伝子(*VDR*)の不活性型変異によりビタミン D の作用が障害されるビタミン D 依存症 2 型(Vitamin D-dependent rickets, type 2: VDDR 2)に分類される。

#### 2. 原因

ビタミン D 依存症 1 型: 25 位水酸化ビタミン D 1 $\alpha$  位水酸化酵素遺伝子の異常、ビタミン D 依存症 2 型: ビタミン D 受容体遺伝子の異常の 2 つに分けられる。しかし、活性型ビタミン D の治療量に症例により差があること、自然軽快する例があること、2 型の症状の一つの禿頭は病態が不明で治療法がないことなど、機序が不明な点が残されている。

#### 3. 症状

通常生後数カ月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。その他、低リン血症、高 ALP 血症、高 PTH 血症を呈する。血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D の濃度は、1 型では低値で、2 型では高値となる。2 型では禿頭を伴うことが多い。

#### 4. 治療法

##### ビタミン D 依存症 1 型

生理量のビタミン D 投与に抵抗する(3,000~4,000 単位ビタミン D の 4 週間の治療に反応しない)のに対し、活性型ビタミン D を治療に用いれば通常量で治癒させうる。アルファカルシドールで初期量約 0.1  $\mu$ g/kg/日、維持量 0.05  $\mu$ g/kg/日程度投与すると、早期に血清カルシウム値は増加し、2-3 か月でくる病の骨所見の改善がみられる。

##### ビタミン D 依存症 2 型

治療の基本は活性型ビタミン D の大量投与であるが、VDR の活性低下の程度には症例毎に差があるため、その必要量はさまざまである。持続する低カルシウム血症に対しては、カルシウムを点滴で十分に投与する必要がある。経過中に自然寛解がみられる場合がある。

#### 5. 予後

適切な治療の継続は必要で、骨変形、低身長、禿頭などが持続する場合がある。治療により筋力低下や骨痛が改善する場合は多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(ビタミン D の活性化の異常と感受性の異常(受容体異常)であるが、腸管でのカルシウム吸収および骨形成・吸収に、ビタミン D 依存性の部分と非依存性の部分があり、その詳細な機構は解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤とカルシウム剤が使用されている。一部の症例では、症状の改善に乏しいので、より良い治療法が必要)
4. 長期の療養  
必要(服薬を中止できない場合が多い。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 教授 赤水尚史

<診断基準>

確実例を対象とする。

ビタミンD依存性くる病/骨軟化症1型(ビタミンD依存症1型)

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中PTH高値
4. 血中ALP高値
5. 血中1,25(OH)<sub>2</sub>D低値
6. 血中25OHD値正常
7. 骨X線像でくる病/骨軟化症の存在

診断基準 確実例:1-7のすべての項目を満たす。

疑い例:1-7のうち6つの項目を満たす。

25水酸化ビタミンD1 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子異常が証明されれば、1-7のうち2つの項目を満たすと本症の確実例と診断できる。

ビタミンD依存性くる病/骨軟化症2型(ビタミンD依存症2型)

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中PTH高値
4. 血中ALP高値
5. 血中1,25(OH)<sub>2</sub>D高値
6. 血中25OHD値正常
7. 骨X線像でくる病/骨軟化症の存在

参考所見:ビタミンD受容体遺伝子異常、禿頭の存在

診断基準 確実例:1-7のすべての項目を満たす。

疑い例:1-7のうち6つの項目を満たす。

ビタミンD受容体遺伝子異常が証明されれば、1-7のうち2つの項目を満たすと本症の確実例と診断できる。

参考:高カルシウム尿を伴う遺伝性低リン血症性くる病(HHRH)とは、ビタミンD依存性くる病では、低カルシウム血症となること、高カルシウム尿を呈さないことで鑑別可能である。

## 判定のための参考値

### 1. 低カルシウム血症

血清カルシウム補正值 8.4 mg/dl 以下

イオン化カルシウム 2.1 mmol/l 以下

### 2. 低リン血症

1 歳未満 4.5 mg/dl 以下

1 歳から小児期 4.0 mg/dl 以下

思春期以降成人まで 3.5 mg/dl 以下

### 3. 血中 PTH 高値:施設基準を用いて判定する。

### 4. 高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP 1 歳未満 1200 IU/L 以上

1 歳から小児期 1000 IU/L 以上

思春期の成長加速期 1200 IU/L 以上

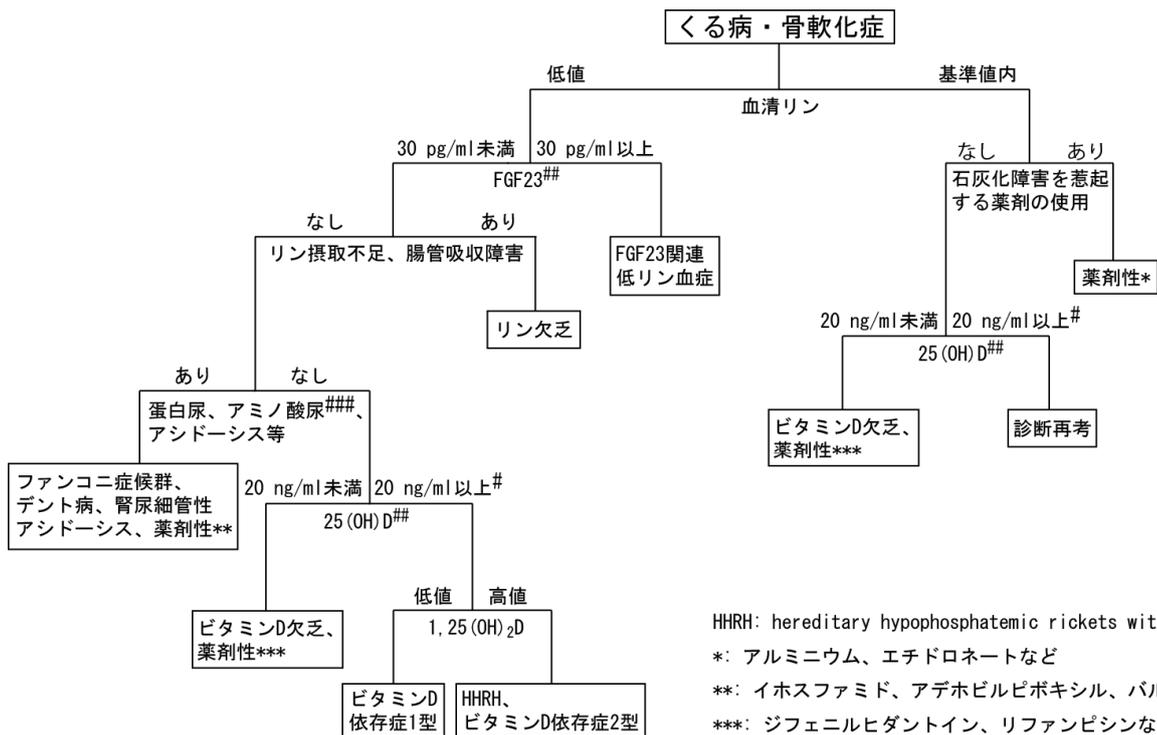
### 5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 低値、高値:施設基準を用いて判定する。

### 6. 血中 25OHD: およそ 20–80 ng/ml は欠乏症、過剰症として扱わない。

## 除外すべき疾患

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病(低リン血症性くる病)、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

くる病・骨軟化症の画像診断から、ビタミン D 依存症1型、2型の診断に至る経路を下図で示す。



# 小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。  
 ## 保険適用外検査。  
 ### ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

### <重症度分類>

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症: 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症: 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症

重症: 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。3 次性の副甲状腺機能亢進症

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 240 フェニルケトン尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事の中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素 (PAH)によりチロシン (Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

#### 2. 原因

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAHは補酵素としてテトラヒドロビオプテリン(BH4)を利用するため、BH4の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によってもPAH酵素活性が低下する。BH4はPAHの補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH4の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約30年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症(PKU、BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症を含む)が発見された。発生頻度は約 7 万人に 1 例で全国で年間 20 人前後発見される。

#### 3. 症状

通常生後数ヶ月から 2 歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。画像所見として脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

#### 4. 治療法

新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dl 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が 2~4mg/dl まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を連日測定しながら Phe の摂取量を決定する(具体的には下記の PAH 欠損症の治療指針を参照)。このような初期治療は原則として入院して行う。PAH 欠損症であることが確定できれば、以下 PAH 欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH4 欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

#### 5. 予後

フェニルアラニン値が上昇すると精神症状が不可逆的に進行するため、定期的に知能発達検査(3 歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3 歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。食事療法は少なくとも成人になるまで継続すべきであり、一生続けていく必要が

ある。中学生以降でも可能な限り血中 Phe 値を 10 以下に維持することが望ましい。患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、受胎前より Phe 制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である。患者が BH4 反応性である場合には、BH4 療法が母性 PKU に対しても有効と考えられるが、安全性については確立されていない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(食事療法によって Phe の摂取を制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させる。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

### <診断基準>

確定例を対象とする。

① アミノ酸分析(HPLC 法)

血中フェニルアラニン値: 2mg/dl(120  $\mu$  mol/L)以上(基準値 0.7-1.8mg/dl)

② プテリジン分析: BH4 欠損症で異常パターンが見られる。

③ DHPR 酵素解析: DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

④ BH4・1 回負荷試験: 通常、血中 Phe 値が 6 mg/dl(360  $\mu$  mol/L)以上の場合に行われる。

BH4 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH4 欠損症(DHPR 欠損症を除く)で血中 Phe 正常化。BH4 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。

⑤ 遺伝子解析: PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③を施行し(必要に応じて④⑤を施行)、PAH 欠損症、BH4 欠損症、BH4 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH4 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH4・1 週間投与試験にて血中 Phe30%以上の低下を確認することが望ましい。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 241 高チロシン血症1型

## 242 高チロシン血症2型

## 243 高チロシン血症3型

### ○ 概要

#### 1. 概要

チロシンはチロシナーミノ基転移酵素によって4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、続いて4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素によってホモゲンチジン酸、ホモゲンチジン酸酸化酵素によってマレイルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸イソメラーゼによってフマリルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸分解酵素によってフマル酸とアセト酢酸に分解される。高チロシン血症には種々の原因があり、I型、II型、III型の3つの病型に分類されている。これらの疾患は、遺伝的・酵素学的に別の疾患であり、臨床症状出現の機序も異なる。遺伝形式はいずれも常染色体劣性である。高チロシン血症I型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH)が欠損することで発症する。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのFanconi症候群が発症する。

高チロシン血症II型は細胞質チロシナーミノ基転移酵素(TAT)の欠損症、高チロシン血症III型は4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素(HPD)が欠損している。世界における頻度はI型で10万~12万人に1人と推定されている。わが国におけるI型の頻度はさらに低いと考えられている。II型もまれな疾患であり、わが国で確定診断された症例として4例が報告されている。また、III型もまれな疾患であるが、無症状で経過することもあるため、診断されていない症例が存在すると考えられる。

#### 2. 原因

常染色体劣性の遺伝形式をとり、15番染色体長腕(15q23-q25)上に原因遺伝子であるFAHが存在する。世界における頻度は10万~12万人に1人と推定されている。わが国における頻度はさらに低いと考えられている。フマリルアセト酢酸ヒドラーゼが欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、アポトーシス、染色体の不安定および癌化が生じている。

#### 3. 症状

肝実質細胞と近位尿細管細胞の障害を認める。臨床的には、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後2-3ヶ月で死亡する。亜急性型では、生後数ヶ月から1年程度で肝障害を発症する。肝硬変、肝不全に至る。肝臓癌を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。腎臓では尿細管機能障害が出現し、低リン血症くる病、ビタミンD抵抗性くる病などが認められる。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

#### 4. 治療法

ニチシノンを使用し、食事療法(低フェニルアラニン・低チロシン食)を併用する。早期に治療を開始すると約90%がニチシノンに反応するといわれている。治療の効果判定には肝機能検査と血清 $\alpha$ フェトタンパク値の測定が有用である。

5. 予後

血清 $\alpha$ フェータンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。ニチシノンを使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH: EC 3.7.1.2)の欠損による）
3. 効果的な治療方法  
未確立（ニチシノンを使用し、食事療法を併用するが根治療法ではない。）
4. 長期の療養  
必要（生涯にわたる薬物と食事療法が必要である）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり）
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」  
研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 准教授 中村公俊

### <診断基準>

確定診断例を対象とする。

#### <高チロシン血症Ⅰ型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症Ⅰ型 Tyr >200 血中 SA >10 nmol/L

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr >200nmol/L (3.6mg/dl)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

##### ③尿有機酸分析

高チロシン血症Ⅰ型:診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める

確定診断:①~③の全てを満たすものを高チロシン血症Ⅰ型と確定診断する。

#### <高チロシン血症Ⅱ型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症Ⅱ型 Tyr >600  $\mu$  mol/L (10mg/dl)

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr >600  $\mu$  mol/L (10mg/dl)であれば可能性がある。

##### ③酵素活性測定、または遺伝子解析

国内では困難である。

##### ④臨床症状 特徴的な角膜または手掌・足底の症状

確定診断:診断の根拠となる特徴的な症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

#### <高チロシン血症Ⅲ型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症Ⅲ型 Tyr >400  $\mu$  mol/L (7mg/dl)

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr >400  $\mu$  mol/L (7mg/dl)であれば可能性がある。

##### ③酵素活性測定、または遺伝子解析

国内では困難である。

確定診断:診断の根拠となる特徴的な症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 244 メープルシロップ尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

メープルシロップ尿症(MSUD)は分枝鎖アミノ酸(BCAA:バリン、ロイシン、イソロイシン)由来の分枝鎖ケト酸(BCKA)の酸化的脱炭酸反応を触媒する分枝鎖ケト酸脱水素酵素(BCKDH)の障害に基づく先天代謝異常症である。遺伝子異常が明らかにされており、常染色体劣性遺伝形式を示す。新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ほとんどすべての患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約50万人に1人と考えられている。

#### 2. 原因

血中に増加したBCAAおよびBCKAの中枢神経障害と二次的な代謝性アシドーシス、低血糖症による臓器障害が出現する。MSUDの中枢神経障害はロイシンの濃度に相関することが知られており、ロイシンおよびそのアミノ基転移産物である $\alpha$ ケトイソカプロン酸が直接、脳神経細胞の発達抑制、ミエリン合成障害をきたすことが知られている。さらに高濃度のロイシンは他の中性アミノ酸の脳内転送を抑制し、アミノ酸やその由来の神経伝達物質の欠乏をきたすものと考えられている。

#### 3. 症状

新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。

#### 4. 治療法

急性期は適切なカロリー(80kcal/kg以上)と電解質輸液、ビタミン投与(B1反応型もある)、蛋白制限を行う。アシドーシスが強く、アルカリ療法の効果がなければ、血液ろ過透析を行う。慢性期は分枝鎖アミノ酸の制限食が中心となり、特殊ミルクを使用する。

#### 5. 予後

わが国のMSUDは新生児マススクリーニングで発見治療されているが、マススクリーニングの対象疾患の中で最も死亡率が高く、神経学的予後も良好とは言えない。欧米の報告でも同じような予後成績であったが、早期に診断、治療する事により、新生児期の初回急性増悪を抑えることができれば良好な経過が期待される。さらに肝臓移植により良好な経過が得られることが判明している。早期発見、早期治療、肝臓移植により予後は良好になることと考えられる。今後我が国においても脳死肝移植が普及することによって、本疾患の予後は改善するものと期待される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人
2. 発病の機構  
不明(病態推定はできている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(進行性である)
4. 長期の療養  
必要(進行性のものがある)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学 教授 遠藤文夫

## <診断基準>

確定例を対象とする。

### 診断基準

血中ロイシン値が 4 mg/dl(300  $\mu$  mol/L)以上であれば本症の診断を進める。

診断の根拠となる検査の①かつ②、もしくは①かつ③を認めるものを確定例とする。

### 鑑別診断

ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。

低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。

いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿有機酸分析によって鑑別が可能である。

### 診断の根拠となる検査

#### ① 血中・尿中アミノ酸分析

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。

#### ② 有機酸分析

分枝鎖 $\alpha$ ケト酸、分枝鎖 $\alpha$ ヒドロキシ酸の増加を認める。

#### ③ 酵素活性

酵素診断においてはリンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などを用いた分枝鎖ケト酸脱水素酵素の酵素活性の測定をおこなう。

患者では酵素活性は正常対照の20%以下である。

病型分類においては5%未満の場合は古典型、5-20%の場合は中間型あるいは間欠型である。

#### ④ 遺伝子解析

複合体を形成するそれぞれの酵素について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

⑤(参考)アロイソロイシンの出現も特徴的である(質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない)。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 245 プロピオン酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

プロピオン酸血症(PA)は、プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。

#### 2. 原因

プロピオニル CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼ欠損症(2)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの補酵素であるピオチンの代謝障害、(3)ピオチンとPCC のアポ蛋白の共有結合を触媒する酵素であるホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症がある。ピオチン代謝障害、HCS 欠損症はマルチプルカルボキシラーゼ欠損症として発症する。わが国のタンデムマスによる新生児マススクリーニングの成績では発症頻度は約5万人1人と高頻度に発見され、有機酸代謝異常では最も発症率が高いとされている。

この中には軽症プロピオン酸血症と呼ばれる病型が多く含まれることが知られている。酵素活性が正常の6.9～7.5%程度のY435Cのホモ接合体であり、重篤なケトアシドーシス発作を発症しないと考えられている。生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。厳しいタンパク制限は不要であるものの、感染症罹患時は早期のブドウ糖輸液などの特別な管理が必要であると考えられる。

#### 3. 症状

新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス、ケトーシス、高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、中枢神経障害、意識障害、けいれん、嘔吐発作、心障害、骨髄抑制、視神経萎縮などを主な症状として認める

#### 4. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク(雪印 S-22)を併用して、タンパク摂取制限(1.5～2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

#### 5. 予後

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。治療効果に乏しく、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス発作を繰り返す症例が適応となる。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上し、基底核梗塞様病変、精神発達遅滞については進行が抑制できるとされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明(プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物治療によるアシドーシスの改善を図り、食事療法を併用する。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

### <診断基準>

確定診断例を対象とする。

#### ①血中アシルカルニチン分析

プロピオニルカルニチン (C3) の増加

#### ②尿中有機酸分析

メチルクエン酸, 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3-ヒドロキシグリシンなどの排泄増加がみられる。これらの有機酸は、メチルマロン酸血症と共通の所見であるが、プロピオン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加は認められない。

#### ③酵素活性測定

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破碎液による PCC 酵素活性測定において、活性が正常の 5%未満である。

#### ④遺伝子解析

PCCA 遺伝子 (MIM 232000) と PCCB 遺伝子 (MIM 232050) のいずれかに、原因となる遺伝子変異を有する。

①②で特異的所見が得られたものを確定診断とする。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には、③④酵素活性測定や遺伝子解析による確定診断が必要な場合もある。メチルマロン酸血症との鑑別が重要である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 246 メチルマロン酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

メチルマロン酸血症は、メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (EC 5.4.99.2; MCM) の活性低下によって、メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミン B<sub>12</sub> の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。コバラミン代謝異常は相補性解析から cblA~cblG に分類され、cblA, cblB は アデノシルコバラミン合成だけに障害を来して MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に共通する経路の障害である cblC, cblE, cblF, cblG はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。CblD は、責任分子 MMADHC が cblC の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在(ミトコンドリアまたは細胞質)の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型/ホモシステイン尿症単独型/混合型に分かれる。本診断基準では、MCM 欠損症, cblA, cblB, および cblD のうちホモシステイン増加を伴わない病型を対象として取り扱う。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミン B<sub>12</sub> の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。タンデムマス新生児スクリーニング試験研究(1997年~2011年, 被検者数 157万人)による国内での頻度は 1/12万人で、これはプロピオン酸血症の 1/5万人に次ぐ数字である。発症後診断例の全国調査では、メチルマロン酸血症が国内最多の有機酸代謝異常症と報告されている。

#### 3. 症状

典型的には新生児期から乳児期にかけて、ケトアシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠~昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、意識障害・けいれん、食思不振・嘔吐、中枢神経障害、腎障害などが主な症状として認められる。

#### 4. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、(1)ビタミン B<sub>12</sub> 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考慮して、ヒドロキソコバラミンまたはシアノコバラミン 10mg/日 の内服を開始する。投与前後の血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析とで効果の有無を判定する。(2)食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルクを併用して、軽度のタンパク摂取制限(1.5~2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

## 5. 予後

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上する症例もあるが、移植後にもかかわらず急性代謝不全や中枢神経病変進行などが発症することもある。腎機能低下は長期生存例における最も重大な問題のひとつで、肝移植によって全般的な代謝コントロールが改善しても腎組織障害は進行し、末期腎不全に至りうる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物治療によるアシドーシスの改善を図り、食事療法を併用する。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

<診断基準>

確定例を対象とする。

①血中アシルカルニチン分析

プロピオニルカルニチン (C3) の増加

②尿中有機酸分析

メチルクエン酸, 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3-ヒドロキシグリシンなどの排泄増加がみられる。これらの有機酸は、プロピオン酸血症と共通の所見であるが、メチルマロン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加を認める。

③ビタミン B12 欠乏症とホモシスチン尿症の除外

血漿総ホモシステイン濃度 正常 ( < 15  $\mu$  mol/L)

血清ビタミン B12 正常 ( > 200pmol/L)

によってビタミン B12 欠乏症やホモシスチン尿症ではないことを確認する。

① 加えて、②にて特異的所見があり、③においてビタミン B12 欠乏症とホモシスチン尿症を除外することができれば、メチルマロン酸血症の確定例とする。

原因となっている代謝障害(MCM 欠損症, cblA, cblB, cblD)の確定には、酵素活性測定や遺伝子解が必要である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 247 イソ吉草酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

イソ吉草酸血症はロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル CoA 脱水素酵素の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。本疾患は「足の蒸れたような」とか「汗臭い」と形容される特徴的な体臭を呈し、多くは新生児期に哺乳不良や嘔吐、意識障害で発症する。強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖などがしばしば認められる。日本での罹患頻度は約 50 万出生に 1 人と推定されている。食事療法や薬物療法で症状をコントロールできれば予後良好だが、急性期の治療が遅れると神経学的後遺症を残すことがある。また治療は一生継続する必要がある。

本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

#### 2. 原因

イソバレリル CoA 脱水素酵素をコードする IVD 遺伝子の異常による。

#### 3. 症状

##### 1) 特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な体臭がある。

##### 2) 神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。発達遅滞もみられる。

##### 3) 体重増加不良・食癖

しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。

##### 4) その他

急性膵炎や不整脈の報告がある。

#### 4. 治療法

##### 1) 食事療法

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル CoA の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にロイシン除去フォーミュラ(明治 8003)を併用する。

##### 2) 薬物療法

L-カルニチン: 50-150mg/kg/day

グリシン: 150-250mg/kg/day (新生児期から乳児期では髄液中グリシン濃度が上昇する可能性があり、使用しない方が良いとされている)

いずれも体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。

##### 3) 急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液や代謝性アシドーシスの補正、高ア

ンモニア血症に対する対処療法を行う。高アンモニア血症が内科的にコントロール出来ない場合には、速やかに血液透析による血液浄化療法を行う。

## 5. 予後

特に初発時の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞などの後遺症を残すことがある。急性期後の、薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常な発達も見込まれる。新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と思われる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

日本先天代謝異常学会

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### A 症状

#### 1) 特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な体臭がある。

#### 2) 神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。発達遅滞もみられる。

#### 3) 体重増加不良・食癖

しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。

#### 4) その他

急性膵炎や不整脈の報告がある

### B 検査所見

#### 1. 血中アシルカルニチン分析

C5(イソバレリルカルニチン)の上昇が特徴的である。

cut off 値は $>0.7\mu\text{mol/L}$ とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

#### 2. 尿中有機酸分析

イソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特にイソバレリルグリシンは急性期にも安定期にも認められる。イソバレリルグリシンの定量値については分析方法により異なるが、本症患者では健常者対照値上限(約  $10\text{nmol/mol}\cdot\text{Cr}$ )をはるかに超える排泄量となる。3-メチルクロトニルグリシンやメチルクエン酸などの他の代謝産物はない。

#### 3. 酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いたイソバレリル CoA 脱水素酵素活性測定により活性値が低下していれば本症の診断が可能である。

### C 鑑別診断

疾患ではないが、ピボキシル基を含む抗菌薬を中心とした薬剤投与時には、アシルカルニチン分析で抗菌薬の代謝産物であるピバロイルカルニチンが C5として検出されるため、鑑別が必要な場合がある。

また、グルタル酸尿症 2 型では尿中イソバレリルグリシンの軽度増加を認めることがあるが、それ以外に疾患特異的な有機酸(エチルマロン酸など)が排泄されているので、鑑別は容易である。

### D 遺伝学的検査

#### 1. IVD 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

1) 疑診: Aのうち少なくとも1つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちタンデムマス法による血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診とする。

2) 確定診断: B1に加えて、B2、B3、Dのいずれかを満たす場合に確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 248 グルコーストランスポーター1欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(glucose transporter type 1 deficiency syndrome; GLUT-1 DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された。血糖は正常値であるが髄液糖が低値となることにより中枢神経系内の低血糖状態を生じ、様々な中枢神経系機能不全を起こす。中でも難治性てんかんや発達遅滞、痙性麻痺、運動失調等の原因となる。GLUT-1DSはケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。

#### 2. 原因

大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。常染色体優性遺伝が多数である。現在までに欧米を中心に200例以上の報告がある。2011年度のわが国における全国調査では57例確認されている。

#### 3. 症状

生下時には異常を認めない。てんかん発作は乳児期早期に発症し、オブソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクローニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている。またてんかん症候群として早期発症欠神発作てんかん(4歳以下発症)や家族性の欠神発作てんかん、Doose症候群の一部においてもGLUT-1DSが存在する可能性が指摘されている。神経学的所見として筋緊張低下を認める。小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例で後天性小頭症が合併する。運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがある。最近、発作性労作誘発性ジスキネジアにおいて *SLC2A1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたが、てんかん発症は遅く、髄液糖低値も有意でなく、GLUT-1DSの典型例とは異なっている。

GLUT-1DSに認める症状は、空腹、運動により増悪し、特に早朝空腹時に強く、食後に改善する。年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。血液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は40 mg/dL以下、髄液糖/血糖比は0.45以下(平均0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。頭部CT・MRIでは大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに2.5-4 Hzの全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子変異がない場合には赤血球3-O-methyl-D-glucose取り込み試験で低下していればGLUT-1DSと診断できる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンエネルギー源として供給するケトン食療法(3:1~4:1)は、診断がつき次第早期に開始されるべきである。修正アトキンス食は、従来のケトン食に比べ調理が容易で、カロリー、蛋白制限がないため空腹感がなく、長期継続しやすい利点がある。GLUT-1DSでは、尿のケトスティックス検査で2~3+程度維持できれば有効である。成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が実際的である。GLUT1を抑制する薬剤(フェノバルビタール、抱水クロラル、テオフィリン)や飲食物(アルコール、カフェイン)は避けるべきである。

## 5. 予後

本疾患自体生命予後は悪くないため未診断の成人例も多く存在することが予想される。症状の項で既述したように神経学的症状は慢性で、かつ緩徐進行性であり、小脳性失調、精神遅滞、痙性麻痺などの固定した症状に加え、これも既述の発作性症状が出現、特に空腹・運動によって増悪する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる痙攣をはじめとする神経症状に対する薬物療法と低血糖予防の食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究班

## <診断基準>

(1)空腹、運動により増悪し、特に早期空腹時に強く、食後に改善する下記の症状・臨床検査からGLUT1欠損症を疑う。

症状：

乳児期早期発症の難治性てんかん(発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである。)発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙性麻痺、ジストニア

注：非定型例ではてんかん発作を呈さない軽症例もある。

臨床検査：

- ① 糖値：正常
- ② 髄液検査：髄液糖40mg/dl以下、髄液糖／血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下
- ③ 脳波：背景脳波の徐波化(発作間歇期)。食後またはグルコース静注により脳波異常が改善する。
- ④ 画像検査：頭部CT・MRIで大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

(2)確定診断の検査

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下(正常の60%以下)を認める。

診断基準：

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。

または、

- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下(正常の60%以下)を認める。

または、

- ③①、②を満足しない例でも臨床検査の②髄液検査、③脳波の項を満足し、ケトン食治療の導入から1ヵ月以内にすべての症状に著明改善を認める。

を認めたものを診断確定例とする。

<重症度分類>

中等症を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1

- |   |   |   |
|---|---|---|
| c | 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)             | 2 |
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 249 グルタル酸血症 1 型

### ○ 概要

#### 1. 概要

グルタル酸血症 1 型はリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファンの中間代謝過程で働くグルタリル CoA 脱水素酵素の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。中間代謝産物であるグルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸などの蓄積が中枢神経、特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす。多くは生後 3-36 か月の間に、胃腸炎や発熱を伴う感染などを契機に急性脳症様発作で発症する。頭囲拡大や退行で発症し、錐体外路症状が徐々に進行する症例もある。日本での罹患頻度は約 21 万出生に 1 人と推定されている。一旦発症するとほとんどが神経学的後遺症を残し、治療は一生継続する必要がある。

本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

#### 2. 原因

グルタリル CoA 脱水素酵素をコードする GCDH 遺伝子の異常による。

#### 3. 症状

##### 1) 頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示す。

##### 2) 神経症状

急性発症型の場合、典型的には発熱後 1-3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頸定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動(錐体外路症状)が緩徐に出現、進行する。

#### 4. 治療法

##### 1) 食事療法

前駆アミノ酸の負荷を軽減し、異常代謝産物の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にリジン・トリプトファン除去ミルクを併用する。

##### 2) 薬物療法

L-カルニチン: 100-150mg/kg/day

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。

##### 3) 急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液を行う。代謝性アシドーシスや、高アンモニア血症が認められた場合には対処療法を行う

##### 4) 発熱時の対策

38.5°C以上の場合には、積極的にイブプロフェン 10-15mg/kg/dose を 6-8 時間毎に使用(max 60mg/kg/day)し、体温の上昇を抑える。

## 5. 予後

一旦発症すると、重度の発達遅滞などの後遺症を残すことが多く、予後不良である。早期に発見・診断され薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常発達も見込まれる。新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と考えられている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(進行性のものがある)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 長谷川有紀

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 先天代謝異常学会の診断基準

#### A 症状

##### 1) 頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示してくる。

##### 2) 神経症状

急性発症型の場合、典型的には、発熱後 1-3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頸定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動(錐体外路症状)が緩徐に出現、進行する。

#### B 検査所見

##### 1. 血中アシルカルニチン分析

C5-DC(グルタリルカルニチン)の上昇が特徴的である。また C0(遊離カルニチン)の低下もしばしば認められる。

cut off 値は $>0.25\mu\text{mol/L}$ とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

##### 2. 尿中有機酸分析

グルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸の排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特に3-ヒドロキシグルタル酸の排泄は本疾患に特徴的である。

##### 3. 中枢神経系の画像診断(CT, MRI)

Sylvius 裂や側脳室の拡大を伴う前頭葉と側頭葉の脳萎縮様変化を示すのが特徴である。これは子宮内の脳発達障害を反映しており、委縮というよりむしろ低形成といえる。

急性期には基底核、特に線条体(被殻、尾状核)の障害を反映し、萎縮性変化とMRIでの異常信号(T1 強調で低信号、T2 強調やDW で高信号)を示す。時間が経過すると同部位の神経脱落により、T2 強調で永続的な高信号を示す。

##### 4. 酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いてグルタリル CoA 脱水素酵素活性の著しい低下もしくは欠損によって診断が可能である。

## C 鑑別診断

アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析で特徴的な所見を示し、確定診断にいたる。

## D 遺伝学的検査

### 1. CGDH 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

1) 疑診: 臨床症状のうち少なくとも1つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診。

2) 確定診断: 上記に加えて、尿中有機酸分析にて特に3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の排泄増加を認めたものを確定診断とする。もしくは酵素診断、遺伝子診断されたものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 250 グルタル酸血症 2 型

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損により生じる疾患である。ETF および ETFDH はミトコンドリア内における $\beta$ 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。このため、マルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症などと記載される事もある。臨床像は幅広い。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に 1 人の発見頻度である。

#### 2. 原因

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETFA*, *ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは ETF  $\alpha$ 、ETF  $\beta$  および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDH の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### 3. 症状

本症は重症度や発症年齢から 1) 新生児期発症型、2) 乳幼児・学童期発症型、および 3) 成人発症型、の三病型に分ける事ができる。新生児発症型は、生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する事が多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を 2 つに大別できる。すなわち A) 主に乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症する場合、B) 主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。成人発症型は青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。

#### 4. 治療法

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファン代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた治療も必要である。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめる事が重要となる。また、飢餓時の早期ブドウ

糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事がある。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

薬物療法として、リボフラビン(フラビタン®)大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法(100-300 mg/日)が有効である場合があり、使用される場合がある。レボカルニチン(エルカルチン®)投与も行われる事がある。しかし、本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。

## 5. 予後

新生児発症型については致死的である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、姓名を脅かす治療により筋症状の著明な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(治療が困難であり、筋症状などは進行することが報告されている)
5. 診断基準  
あり(学会認定の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 小林弘典

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1. 臨床所見

#### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

#### ② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

#### ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

#### ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

#### ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

#### ⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

### 2. 参考となる検査所見

#### ① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン  $> 2.5$ , もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸  $> 3.0$  であれば本症を含む脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

#### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

#### ③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

#### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

#### ⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

### 3. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① タンデムマス検査所見

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカ

ルニチンが広範に上昇するプロフィールが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロフィールとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

#### ②尿中有機酸分析所見

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

#### ③遺伝子解析

GA2の原因となる遺伝子に ETFA, ETFB および ETFDH があり、それぞれは ETF $\alpha$ 、ETF $\beta$  および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDHの変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### ④酵素診断

イムノブロットィング: 培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETF $\alpha$  および ETF $\beta$ 、ETFDH の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

#### ⑤脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay による)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで2-3ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

### 4. 診断基準

疑診: ①のタンデムマス・スクリーニングのプロフィールで本疾患が疑われれば疑診とする。タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難である。上記に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、治療を開始する。

診断の根拠となる検査のうち②において本症と診断可能な典型的異常所見を示すか③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 251 尿素サイクル異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症は尿素合成経路の代謝系に先天的な異常があり、高アンモニア血症の症状などで発症する一群の疾患をさす。N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症が含まれる。

#### 2. 原因

それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因である。小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症のほか、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、「血中アンモニアが上昇」「アニオンギャップが正常」「低血糖がない」場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。

#### 3. 症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進(発熱、絶食など)、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じる。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC 欠損症の女性では、X 染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症によくみられる症状であり、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

#### 4. 治療法

薬物治療によるアンモニアの低下を図る。蛋白異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液の十分な輸液(60–100kcal/kg/d)を行う。高血糖の際はインスリンを併用する。薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。さらに、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムの投与、高アンモニア血症の改善が困難であれば血液透析を行う。また、慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。急性増悪時には、ブドウ糖電解質液輸液(60–100kcal/kg/d)を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

#### 5. 予後

新生児期発症の OTC 欠損症、CPSI 欠損症では死亡例が少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性においては、長期的には急性増悪を発症し、生命に関わることもある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
OTC 欠損症 約 500 人  
CPSI 欠損症 約 100 人  
アルギニノコハク酸尿症 約 100 人  
その他の尿素サイクル異常症 それぞれ 100 人未満
2. 発病の機構  
不明(それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因)
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物治療によるアンモニアの低下を図り、食事療法を併用する。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

(1)臨床症状・家族歴

- ①嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状
- ②3親等内の尿素サイクル異常症の存在(OTC欠損症の場合)
- ③新生児期における同胞の突然死

(2)検査データ

- ①血中アンモニア高値 新生児  $>120 \mu\text{mol/L}$ ( $200 \mu\text{g/dL}$ )、乳児期以降  $>60 \mu\text{mol/L}$ ( $100 \mu\text{g/dL}$ )以上が持続してみられる。
- ②アニオンギャップ正常( $<20$ )である。
- ③血糖が正常範囲である(新生児期 $>40\text{mg/dL}$ )。

(3)特異的検査

- ①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析(オロト酸)の特徴的高値あるは低値(表1)
- ②酵素活性あるいは遺伝子解析における異常

(1)のうち1項目かつ(2)の①を含めた2項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。

確定診断:診断の根拠となる(3)①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

疾患名	主な症状	血中アミノ酸の特徴的な異常 (血中で上昇するアミノ酸)	尿中に増加する 特徴的なアミノ酸	診断における尿中オ ロット酸異常の有無	遺伝形式	変異を生じる遺伝子名	活性が低下 している酵素 名	患者における 酵素活性の低下	酵素活性の測定 (対象臓器細胞)
CPS1欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		低下	AR	CPS1	カルバミル リン酸合成 酵素 I	正常の10%以下	肝臓
OTC欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		上昇	XLR	OTC	オルニチン トランスカル バミラーゼ	正常の20%以下	肝臓
シトルリン血症(古典型、 I型)	高アンモニア血症	シトルリン		上昇	AR	ASS	アルギニノ コハク酸合 成酵素	正常の5%以下	リンパ球、培養皮 膚繊維芽細胞、肝 臓
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大、毛髪異常	アルギニノコハク酸、 シトルリン	アルギニノコハク 酸	上昇	AR	ASL	アルギニノ コハク酸分 解酵素	正常の5%以下	リンパ球、培養皮 膚繊維芽細胞、肝 臓
アルギニン血症	高アンモニア血症 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	上昇	AR	ARG1	アルギナー ゼ	正常の5%以下	赤血球、リンパ 球、培養皮膚織 維芽細胞、肝臓
NAGS欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		低下	AR	NAGS	N-アセチ ルグルタミ ン酸合成酵 素	正常の5%以下	肝臓

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 252 リジン尿性蛋白不耐症

### ○ 概要

#### 1. 概要

二塩基性アミノ酸の輸送蛋白の一つである  $y^+$ LAT-1 ( $y^+$ L amino acid transporter-1)の機能異常によって、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送異常(小腸での吸収障害、腎での再吸収障害)を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下などを招き、諸症状を来す。

初発時の主な臨床所見は高アンモニア血症、蛋白嫌い、成長障害、嘔吐、肝腫大などであるが個人差が大きい。本症は常染色体劣性遺伝を呈し、近年の本邦患者数は 30-40 人と推定される。LPI の責任遺伝子 *SLC7A7* (Solute carrier family7, member7)は  $y^+$ LAT-1 をコードしている。

#### 2. 原因

$y^+$ LAT-1の責任遺伝子である*SLC7A7*の異常が報告されている。ただしその詳細な病態は未解明である。

#### 3. 症状

出生時には異常は認めず、離乳期以後に嘔吐、下痢、体重増加不良、筋緊張低下などで気づかれることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。蛋白過剰摂取後に嘔気/嘔吐、高  $\text{NH}_3$  血症による意識障害を呈するため、1歳前後で多くは牛乳、肉、魚、卵を嫌うようになる(蛋白嫌い)。

離乳期以後、低身長(四肢・体幹均衡型)、低体重、疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展を呈する。骨粗鬆症・頻回骨折を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形も認められる。また約 1/3 の症例に血液免疫学的異常所見を有する。ウイルス感染の重症化や感染防御能の低下、さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患合併の報告がある。肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)、腎病変(腎炎、尿細管障害)、血管内皮機能障害に基づくとと思われる脳梗塞も報告されている。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。

本疾患の臨床症状と重症度は非常に多彩であり、症例によっては診断が学童、成人期まで遅れる。

#### 4. 治療法

高アンモニア血症の急性期は蛋白を除去し、静脈栄養によるカロリー調整を行う。またアンモニア代謝改善のため、L-アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、必要に応じ L-シトルリンを投与する。無効な場合は、持続血液透析の導入を図る。

維持療法としては、十分なカロリー摂取と蛋白制限(1-1.5g/kg/D)、アミノ酸補充が主体となる。Ca、Fe、Zn や VitD 等は欠乏しやすく、蛋白除去乳の併用も考慮する。

L-シトルリン内服(日本では医薬品として認可されていない)は本疾患に有効である。L-アルギニンも有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうる。二次的な低カルニチン血症には、L-カルニチンが有効である。その他、免疫能改善のための  $\gamma$ グロブリン投与、肺、腎合併症に対するステロイド投与などが試みられている。

#### 5. 予後

合併症の重症度によるが、寝たきりの例から一応日常生活が可能な例までが存在し、また高アンモニア血症の程度により知能障害を残す。就業できた例においても体力的に継続できない場合も多い。肺、腎、骨症状は進行を阻止しきれず、これらの晩期合併症への対応が課題となっている。死亡原因としては肺病変の進行や重症感染症などがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(責任遺伝子は判明しているが、病態は未解明な点が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がなく、諸臓器症状は緩徐進行性)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 リジン尿性蛋白不耐症における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」

研究代表者 秋田大学小児科 教授 高橋 勉

## <診断基準>

以下の臨床所見(A)のいずれかを満たし、かつ主要な検査所見(B)のうち3項目を満たすもの。

### A 臨床所見

- 低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大のいずれかを呈する
- 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品（肉、魚、卵・乳製品）を嫌う

（参考所見）

- ◇ ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
- ◇ 骨粗鬆症
- ◇ 筋力低下、易疲労

### B 検査所見

- 尿中アミノ酸分析でリジン（症例によりアルギニン、オルニチンも）の排泄亢進（必須項目）
- 高アンモニア血症の既往
- 血清LDH、フェリチン値の上昇
- SLC7A7 遺伝子変異の確定

（参考所見）

- ◇ 血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値
- ◇ 末梢白血球・血小板減少、貧血

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある	2

(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0  
b 何らかの介助が必要 1  
c 日常生活の多くで介助が必要 2  
d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症  
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症  
(3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症  
(4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 253 先天性葉酸吸収不全

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性葉酸吸収不全症(HFM)は葉酸の輸送体である proton-coupled folate transporter (PCFT)の機能喪失を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、痙攣などをきたす。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

#### 2. 原因

*PCFT* 遺伝子の両アレルに機能喪失性が存在することにより、腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害がおこる。

#### 3. 症状

乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、ケイレンなどをきたす。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

#### 4. 治療法

葉酸非経口投与を主軸とし、随伴する症状に対して対症療法を実施

#### 5. 予後

早期診断・治療例は比較的良好。診断前に中枢障害が進行・固定した場合には、それらによる二次的な障害(誤嚥性肺炎など)のため不良となりうる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立:対症療法が中心
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性葉酸吸収不全症」

研究代表者 東北大学医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

<診断基準>

乳児期早期から巨赤芽球性貧血や汎血球減少症に、免疫不全様徴候(カリニ肺炎、低ガンマグロブリン血症)、遷延性下痢、体重増加不良、口腔粘膜病変、精神発達遅滞、痙攣などの組み合わせがある場合に以下を検討する。

1. 血清葉酸値の測定:低値

ビタミン B12 欠乏症の鑑別のため、血清ビタミン B12 値の測定もあわせて実施する

2. 経口葉酸負荷試験:負荷後も血清葉酸値の有意な上昇が認められない

3. 髄液葉酸値:低値

1 および 2 が証明されれば HFM と診断する。

腸疾患による葉酸吸収量低下などのため、経口葉酸負荷試験の判定があいまいな場合には *SLC46A1*(PCFT をコードする遺伝子)の変異解析を実施し、両アレルに機能喪失を認める場合に診断する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 254 ポルフィリン症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ヘム代謝系に関わる 8 つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって発症する、まれな遺伝性疾患である。現在、9つの病型に分けられる。病態の大部分が不明であり、根治療法がない。各病型間で症状にオーバーラップがあり、診断が非常に難しく、確定診断には遺伝子診断が必要である。

#### 2. 原因

遺伝子変異の関与は確実であるが、病態についてはかなりの部分が未解明である。

#### 3. 症状

光線過敏(日焼け、熱傷様症状)、消化器症状(激しい腹痛、下痢、便秘、嘔吐、肝不全)、神経症状(痙攣、麻痺、意識障害)が主である。一度発症すれば、これらの症状は生涯続く。

#### 4. 治療法

光線防御、ヘミン投与など対症療法のみである。

#### 5. 予後

全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良である。肝不全例では肝移植が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準はあり)
6. 重症度分類  
臨床症状のいずれか 1 項目以上を有するものを重症とし対象とする。
  - ①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合
  - ②手指の機能全廃またはそれに準じる障害
  - ③直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合
  - ④直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合
  - ⑤直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合
  - ⑥CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合
  - ⑦血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血

○ 情報提供元

「平成 26 年度遺伝性ポルフィリン症:新しいガイドラインの確立の研究班」  
研究代表者 弘前大学皮膚科 准教授 中野 創

## ＜診断基準＞

以下の急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症、赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症、先天性骨髄性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、X連鎖優性プロトポルフィリン症、肝性骨髄性ポルフィリン症と診断されたものを対象とする。

### I. 急性ポルフィリン症の診断基準

#### 1. 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute Intermittent Porphyria: AIP)

##### 1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状(光線過敏症)はみられない。

##### 2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の3倍以上(平均約20倍)
- ②尿中ポルホビリノゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の10倍以上(平均約90倍)  
(緩解期にはALA、PBGが高値(正常上限の2倍以上)を示す)

##### 3) 遺伝子検査

ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子の異常を認める

##### 4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

##### 5) 参考事項

- ①家族歴がある。
  - ②上記症状の既往がある。
  - ③発作の誘因(ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
- ★代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

## ＜診断の判定＞

以下のいずれかを満たすもの急性間欠性ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、および2)の①、②双方を満たし、4)の除外診断を否定できるもの
- B. 1)の臨床所見のいずれか、および3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの

#### 2. 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyria: HCP)

##### 1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤皮膚症状(光線過敏症)がみられることがある。

## 2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の1.5倍以上(平均約8倍)  
ポルホビリノゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の2倍以上(平均約25倍)
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の2倍以上(平均約40倍)  
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の3倍以上(平均約160倍)
- ③赤血球中プロトポルフィリンは正常  
(ただし、緩解期には尿中ALA、PBGは正常範囲内を示す)

## 3) 遺伝子検査

コプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める

## 4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎
- ④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

## 5) 参考事項

- ①家族歴がある。
- ②上記症状の既往がある。
- ③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
- ④糞便中コプロポルフィリンの増加: 正常値平均値の約360倍

## 〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの遺伝性コプロポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、および2)の①から④を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの
- B. 1)の臨床所見のいずれか、および3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの

## 3. 異型ポルフィリン症 ( Variegate Porphyria: VP )

### 1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤皮膚症状(光線過敏症)

### 2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加:正常値平均値の1.5倍以上(平均約5倍)  
ポルホビリノゲン(PBG)の著明な増加:正常値平均値の1.5倍以上(平均約10倍)
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の2倍以上(平均約80倍)  
コプロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の4倍以上(平均約25倍)
- ③赤血球中プロトポルフィリンは正常  
(ただし、緩解期には尿中ALA、PBGは正常範囲内を示す)

### 3) 遺伝子検査

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める

### 4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

### 5) 参考事項

- ①家族歴がある.
- ②上記症状の既往がある.
- ③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある.
- ④糞便中コプロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の約80倍

### 〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの異型ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、および2)の①から④を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの
- B. 1)の臨床所見のいずれか、および3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの

表1 急性ポルフィリン症3型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG, ALA		UP		CPIII		CPIII		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常

PBG：ポルフィobilノーゲン、ALA： $\delta$ -アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPIII：コプロポルフィリンIII、PP：プロトポルフィリン

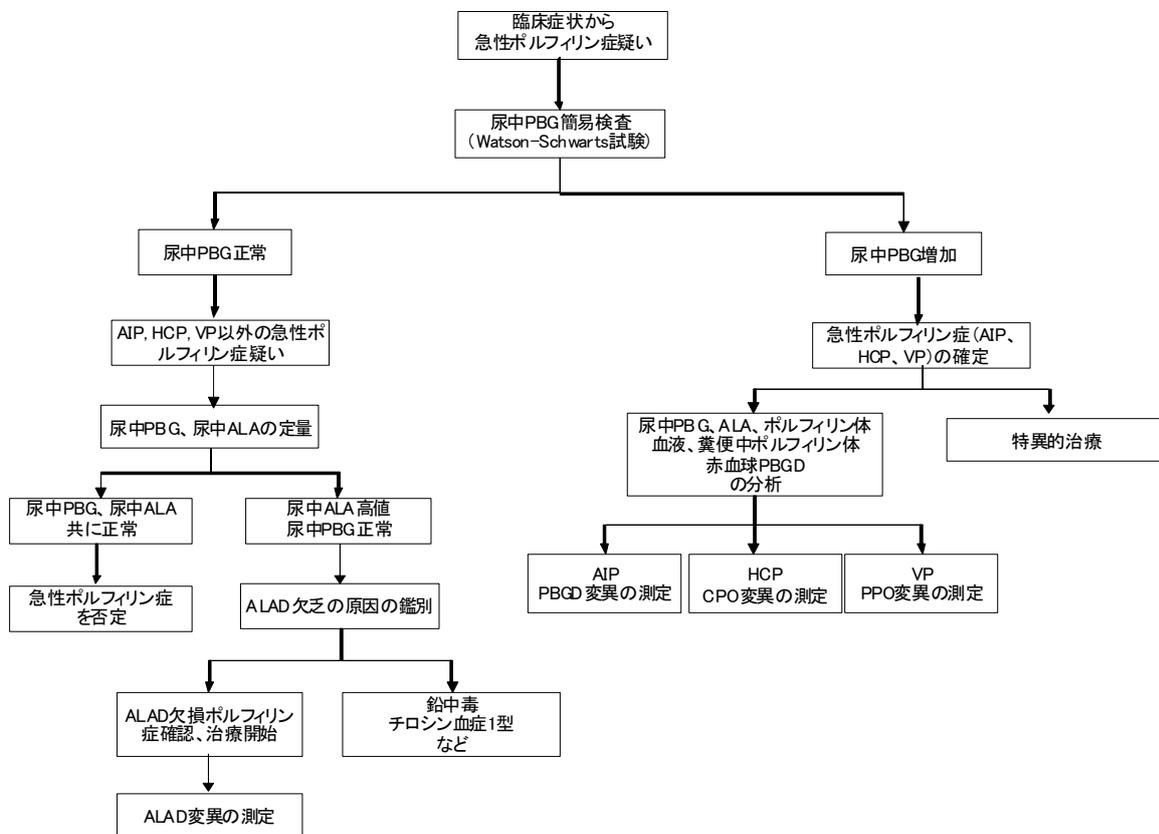


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

## Ⅱ. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準

### 1. 赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症(Erythropoietic Protoporphyrin, EPP)

#### 1) 臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

#### 2) 臨床所見

- ①皮膚症状:露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
- ②肝機能障害

#### 3) 検査所見

- ①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の15倍以上(平均約370倍)
- ②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲
- ③赤血球蛍光が陽性
- ④光溶血現象が陽性
- ⑤露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

#### 4) 遺伝子検査

フェロケラターゼ遺伝子の異常を認める

#### 5) 除外診断

- ①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患(種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など)

#### (診断の判定)

以下のいずれかを満たすもの赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

### 2. 晩発性皮膚ポルフィリン症(Porphyrin Cutanea Tarda, PCT)

#### 1) 臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

#### 2) 臨床所見

- ①皮膚症状:露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛
- ②肝機能障害

#### 3) 検査所見

- ①尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の6倍以上(平均約180倍)  
ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の10倍以上(平均約300倍)
- ②尿中ポルホビリノゲン・ $\delta$ -アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲

④露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

#### 4) 遺伝子検査

ウロポルフィノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める

#### 5) 除外診断

- ①他の光線過敏性疾患(多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型蕁麻疹など)
- ②他のポルフィリン症
- ③偽ポルフィリン症(臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。)
- ④多ハロゲン芳香族化合物(ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど)

#### 6) 参考事項

- ① 誘発の原因(飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など)

#### (診断の判定)

以下のいずれかを満たすもの晩発性皮膚ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①から③の全てを満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

### 3. 先天性骨髄性ポルフィリン症(Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP)

#### 1) 臨床症状

光線過敏症状: 出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

#### 2) 臨床所見

- ①皮膚症状: 露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朶、手指の脱落、多毛
- ②赤色歯牙
- ③脾腫

#### 3) 検査所見

- ①尿中のウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の35倍以上(平均約4200倍)  
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の60倍以上(平均約700倍)
- ②血液中のコプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の約30倍
- ③溶血性貧血
- ④赤血球蛍光が陽性

#### 4) 遺伝子検査

ウロポルフィノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める

#### 5) 除外診断

- ①光線過敏性皮膚疾患: 色素性乾皮症、種痘様水疱症など
- ②他のポルフィリン症

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすものを先天性骨髄性ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①、③の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

4. X連鎖優性プロトポルフィリン症(X-linked dominant protoporphyria, XLDP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する

2)臨床所見

- ①皮膚症状:露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
- ②肝機能障害

3)検査所見

- ①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の15倍以上
- ②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲
- ③赤血球蛍光が陽性
- ④光溶血現象が陽性
- ⑤露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4)遺伝子検査

デルタアミノレブリン酸合成酵素2型遺伝子の異常を認める

5)除外診断

- ①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患(種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすものをX連鎖優性プロトポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

5. 肝性骨髄性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria, HEP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す

2)臨床所見

- ①皮膚症状:露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛
- ②肝機能障害

3)検査所見

- ①尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の6倍以上

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の10倍以上

- ②尿中ポルフォビリノーゲン・ $\delta$ -アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
- ④露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

#### 4) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の病的変異をホモ接合性に認める

#### 5) 除外診断

- ①他の光線過敏性疾患(多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など)
- ②他のポルフィリン症
- ③偽ポルフィリン症
- ④多ハロゲン芳香族化合物(ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど)

#### 6) 参考事項

- ① 誘発の原因(飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすものを肝性骨髄性ポルフィリン症とする

- A. 1)の臨床症状、および3)の①から③の全てを満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

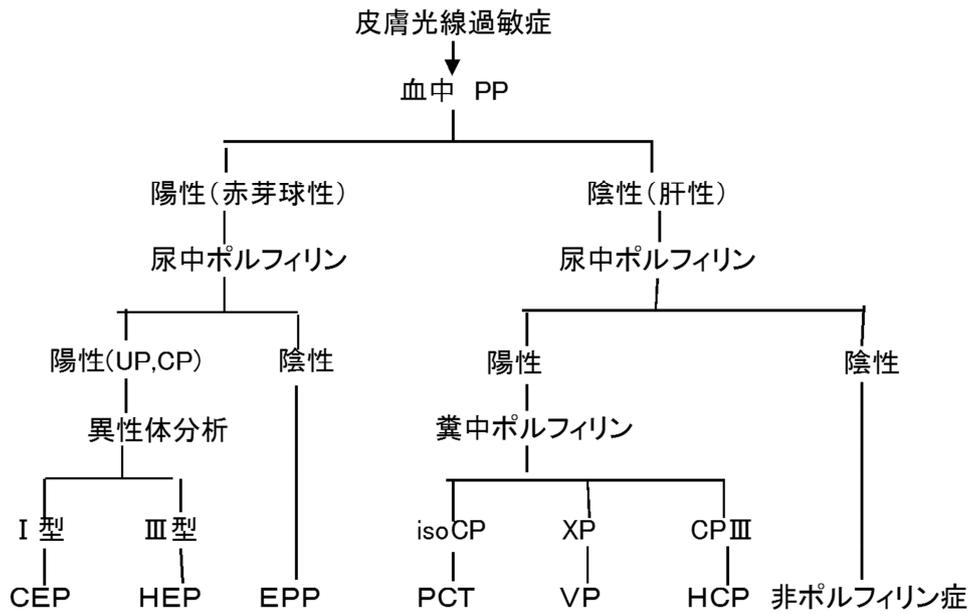


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表 2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

XP:X-porphyrin peptide, FP:free protoporphyrin, ZP:zinc-protoporphyrin

分類	ポルフィリン症病型	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン	
急性	肝	AIP	PBDD	ALA,PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA, PBG
		ADH	ALAD	ALA,UP,CP III	PP	CP,PP	ALA,CP III,PP
	臓	VP	PPO	CP III,UP III,ALA,PBG	正常範囲内	PP>CP, XP	CP III,PP
		HCP	CPO	CP III,ALA,PBG	正常範囲内	CP III	CP III
皮膚型	型	PCT	UROD	UP,7P	正常範囲内	CP>PP,isoCP	UP,7P
		HEP	UROD	UP,7P	PP(FP,ZP)	isoCP	UP,PP(FP)
	骨髄型	CEP	UROS	UP I > CP I	CP,PP(ZP)	CP I	UP I,CP I
		EPP	FeC	肝障害により CP I	PP(FP)	PP	PP(FP)

### <重症度分類>

以下の臨床症状のいずれか 1 項目以上を有するものを重症とする。

- ①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合
- ②手指の機能全廃またはそれに準じる障害
- ③直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腹部痙痛発作がある場合
- ④直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合
- ⑤直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合
- ⑥CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合
- ⑦血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 255 複合カルボキシラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ビオチンを補酵素とする 4 種類のカルボキシラーゼとして、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ(PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ(MCC)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)がある。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症となる。先天性ビオチン代謝異常症はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類に大別される。臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。ともに薬理量のビオチン(10-100 mg/日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。

#### 2. 原因

複合カルボキシラーゼ欠損症はホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類の原因に大別される。

#### 3. 症状

臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。

#### 4. 治療法

HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量 HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチン(10-100 mg/日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する本邦の HCS 欠損症では重症型が多く、コントロールのため 100 mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。L-カルニチンカルニチン内服を血中遊離カルニチン濃度 50  $\mu$  mol/L 以上に保つよう実施する。

#### 5. 予後

治療は生涯継続する必要があり、ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作(急性増悪)の可能性はある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である。ピオチニダーゼ欠損症は数例の報告である。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(治療は生涯継続する必要がある)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本先天代謝異常学会

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

- 1) タンデムマス検査: 3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の高値
- 2) 尿中有機酸分析: 複合カルボキシラーゼ欠損症に特徴的なパターン(3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシンの排出)
- 3) 遺伝子検査: 本邦の HCS 欠損症においては高頻度変異(p.L237P、c. 780delG)が存在するため、この検出が診断に有用である。
- 4) 酵素活性測定: ビオチニダーゼ活性測定を実施

複合カルボキシラーゼ欠損症は 2) および栄養性ビオチン欠乏症を否定することで確定診断される。  
さらに HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症の確定診断にはそれぞれ 3)、4) を要す。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 256 筋型糖原病

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖原病は、先天的なグリコーゲンの代謝異常症で、大きく肝型、筋型の病型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。

肝型では低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。筋型では急性症状として横紋筋融解症、ミオグロビン尿症などをきたし、腎不全に陥る症例もある。また老年期では筋力低下(進行性)を示すものもある。

筋型糖原病の好発病型はII、III、V、VII型で、全体の90%を占めている。その他の希な筋型病型として0型、IV型、IX型、ホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)欠損症、X型、XI型、XII型、XIII型、XIV型、XV型がある(筋型糖原病対応表参照)。

#### 2. 原因

先天性のグリコーゲン代謝に関わる酵素異常症で、それぞれの酵素蛋白をコードする遺伝子異常が示同定されている。

#### 3. 症状

筋症状: 運動時筋痛、筋硬直、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、筋力低下、筋萎縮、心筋障害など  
合併症状(一部の病型において): 知的障害、てんかん、小奇形、黄疸、肝腫大、不整脈、突然死など

#### 4. 治療法

現在では根本的な治療法はない。病態に応じた対症療法として、II型(Pompe病)では酵素補充療法が可能となり、生命予後が飛躍的に改善した。V型(McArdle病)でビタミンB6療法が日本人で2例有効な報告がある。その他経験的にアラニン、カルニチン、ATP、ショ糖、コーンスターチなどの投与がされているがエビデンスはない。

#### 5. 予後

好発病型:

II型(Pompe病)では生命予後は改善したが、症例によっては筋力低下が著明で、呼吸器装着の症例も多い。III型(Cori病)では心筋障害を伴う例では予後が不良で死にいたる。V型は一部進行性の筋力低下、あるいは乳児期に死亡する致死型もある。

希な病型:

0型では突然死、IV型では致死型が、PGK欠損症では知的障害、てんかん、進行性筋力低下、報告されている。X~XV型は筋症状が主体であり、比較的予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
推定約 3000～6000 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が主体で根本的な治療法の開発ができていない)
4. 長期の療養  
必要(進行性、致命的、重大な合併症をもつものがある)
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会策定)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

研究代表者 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1. 臨床病型(対応表参照)

- ①発作性に筋症状を示す型  
(V型, VII型, IXd型, PGK欠損症, XIV型, XI型)
- ②固定性筋症状を示す型(0型, II型, III型, IV型, XII型)

### 2. 主要症状

- ①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じる。
- ②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

### 3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

- ①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。
- ②VII型では溶血を認めることがある。
- ③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。
- ④XII型では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

### 4. 参考となる検査所見

血清CK値高値。発作性筋症状出現時には血清CK値は著明に上昇する。ミオグロビン、血清尿酸、BUN、クレアチニンの上昇。

溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加(VII型、PGK欠損症、XII型)

### 5. 診断の根拠となる特殊検査

阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある)

組織化学検査: 生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

#### 参考

前腕運動負荷試験で、II型とIXd型では乳酸の反応は正常である。XI型ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

### 6. 確定診断のための検査

- ①遺伝子検査: V型の日本人好発変異708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。
- ②酵素活性測定: 生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。

③日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診 主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下(非阻血下)前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

筋型糖原病対応表

病型	Synonym	症状	低下酵素活性	原因遺伝子
O型		運動時失神、運動不耐	グリコーゲン合成酵素	<i>GYS1</i>
II型	Pompe病	筋力低下、心筋障害、肝腫大	酸 $\alpha$ グルコシダーゼ	<i>GAA</i>
III型	Cori病	筋力低下、運動不耐、肝腫大。低血糖、心筋障害、心不全	脱分枝酵素	<i>AGL</i>
IV型	Andersen病	新生児死亡、呼吸障害、筋力低下、	分枝酵素	<i>GBE1</i>
V型	McArdle病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症 筋力低下	筋ホスホリラーゼ	<i>PYGM</i>
VII型	Tarui病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホフルクトキナーゼ	<i>PFKM</i>
IXd型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホリラーゼキナーゼ	<i>PHKB</i>
PGK欠損症		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、知的障害、てんかん、進行性筋力低下	ホスホグリセリン酸キナーゼ	<i>PGK1</i>
X型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホグリセリン酸ムターゼ	<i>PGAM2</i>
XI型	Kanno病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	乳酸脱水素酵素	<i>LDHA</i>
XII型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、黄疸、発達遅滞	アルドラーゼ	<i>ALDOA</i>
XIII型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	エノラーゼ	<i>ENO3</i>
XIV型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、糖鎖修飾異常	ホスホグルコムターゼ	<i>PGM1</i>
XV型		筋力低下、不整脈	グリコゲン1	<i>GYG1</i>

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**附則**

「発作性ミオグロビン尿症／横紋筋融解症」発症例の扱い:

過去1年間における頻度および症状により下記のように分類し、I かVIまでに加え、当該附則の各評価及び当該附則の点数も加えた総合点をもとに最終評価を決定する。

- a 発症はない 0
- b 発症は1回 2
- c 2回以上再発、又は腎透析を要する発作を1回以上 4

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 257 肝型糖原病

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖原病は糖代謝の経路に関与する酵素の異常によって発症する疾患群。糖をエネルギーとして蓄積するためにグリコーゲンへと変換する系、および蓄積したグリコーゲンを代謝する系に関わる酵素の先天性異常により糖代謝が障害され、組織にグリコーゲンが蓄積する。障害を受けた酵素の発現部位により肝型・筋型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。肝型糖原病にはI,III,IV,VI,IX型があり、低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。

#### 2. 原因

以下の酵素をコードする遺伝子の異常によりおこる。

I型: Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症,

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

III型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIc グルコシダーゼ欠損症

IIId トランスフェラーゼ欠損症

IV型 アミロ 1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ欠損症

VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa  $\alpha$  サブユニット異常症 (肝型)

IXb  $\beta$  サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc  $\gamma$  サブユニット異常症(肝型)

#### 3. 症状

I型は、糖新生で最も重要な酵素の欠損であるため、低血糖・肝腫大・乳酸アシドーシスをきたす。低血糖は重篤で頻回のことも多い。人形様顔貌、成長障害、高脂血症、高尿酸血症を認める。Ib型では好中球減少を認める。III型は進行性の(心)筋症がみられる。IV型は筋症状を伴う。

#### 4. 治療法

血糖値の維持が目標。食事療法(乳糖、ショ糖除去、果糖の制限)、特殊ミルク、コーンスターチの摂取、特に夜間頻回または持続補給を行う。好中球減少には G-CSF 定期投与、高尿酸血症には尿酸降下剤を用いる。急性期はグルコース静注による低血糖の改善、アシドーシスの補正を行う。一部の症例で肝移植が行われている。

## 5. 予後

低血糖発作反復による発達遅滞、てんかん。I型では肝腺腫など肝腫瘍、腎不全、出血傾向、骨粗鬆症。

IV型は肝硬変、肝不全、脾腫。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1200 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法など)

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「日本先天代謝異常学会」

「小児希少難病(先天性アミノ酸代謝異常症等)の新規治療導入状況と実態の把握及び長期フォローアップ体制の確立」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学 教授 遠藤文夫

「厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長 堀川玲子

## <診断基準>

日本先天代謝異常学会の診断基準を用いて、それぞれの病型に確定診断された例を対象とする。

### I 糖原病I, III, VI, IX型

#### A 症状

主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大(腹部膨満)がある。

##### 1 I型

繰り返す低血糖(アシドーシスあり)、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向(鼻出血)。Ib型では易感染性を認めることがある。

##### 2 III型

IIIa型低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。

IIIb型低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。

IIId型IIIa型と同様の症状を示す。

##### 3 VI型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。

##### 4 IX型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb型では筋症状は軽いことが多い。

#### B 検査所見

##### 1. 参考となる検査所見

① 低血糖の証明

② 血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す

③ 乳酸の上昇

④ 肝機能障害

⑤ 高尿酸血症

⑥画像検査肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓CTでは信号強度の上昇。ただし、高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値低下を示す場合もある。

⑦Ib型では好中球減少

⑧IIIa型では高CK血症

##### 2. 診断の根拠となる特殊検査

①食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験

空腹時高乳酸血症を呈する場合I型の疑いが強く、I型では食後もしくは糖負荷で乳酸値は低下する。

②グルカゴン負荷試験

III型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後2時間の試験では血糖が上昇する。

VI型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇しない。

IX型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇する。

### ③肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な沈着および脂肪肝を認める。

### ④筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特にIII型ではvacuolar myopathyの像を呈する。

⑤酵素診断末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織(IIIa)を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX型のうち、XLG type2では、赤血球では酵素活性が低下しない。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくてもXLG type2は否定できない。

⑥遺伝子診断:末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I型では日本人好発変異がある。

参考:補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のためのFernandes負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。特にI型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、通常I型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

糖原病I型:フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

## D 遺伝学的検査

以下の酵素をコードする遺伝子の異常によりおこる。

I型: Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症、

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

III型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIc グルコシダーゼ欠損症

III d トランスフェラーゼ欠損症

VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa  $\alpha$  サブユニット異常症(肝型)

IXb  $\beta$  サブユニット異常症(肝筋型)

IXc  $\gamma$  サブユニット異常症(肝型)

## E 酵素活性

以下の酵素活性低下を認める

I型: Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ

- Ib 型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター
- III 型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素
  - IIIc グルコシダーゼ
  - IIId トランスフェラーゼ
- VI 型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ
- IX 型 ホスホリラーゼキナーゼ

#### <診断のカテゴリー>

##### 疑診

- ①主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか1つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病I型の疑診例とする。
- ②主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病I型の疑診例とならなかった症例は、I型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

##### 確定診断

酵素活性、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例

## II IV 型糖原病

### A 症状

#### 1. 臨床病型

- ①肝型(重症肝硬変型)
- ②非進行性肝型
- ③致死新生児神経・筋型
- ④幼児筋・肝型
- ⑤成人型(ポリグルコサン小胞体病)

#### 2. 主要症状

- ①肝型(重症肝硬変型)では、低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ②非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。
- ④幼児筋・肝型筋力低下、肝機能異常を示す。
- ⑤成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

### B 検査所見

#### 1. 参考となる検査所見

- ①肝機能障害(AST, ALTの上昇)。
- ②肝組織所見

光顕では、間質の線維化、肝細胞の腫大、細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性のPAS陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

## 2. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する(赤血球または肝臓)または、遺伝子検査。

### C 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のfloppy infantを示す疾患

### D 遺伝学的検査

アミロ1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ遺伝子異常

### E 酵素活性

アミロ1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ活性低下

### <診断のカテゴリー>

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0
- b 何らかの介助が必要 1
- c 日常生活の多くで介助が必要 2
- d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
- (3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 258 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患である。

#### 2. 原因

常染色体性劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患。

#### 3. 症状

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)をきたし、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

#### 4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

#### 5. 予後

適切な治療が行われなければ致命的であり、早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(進行性である)
4. 長期の療養  
必要(食餌療法の継続と合併症発生の観察が必要)
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会診断基準作成委員会の診断基準)
  
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

小児科学会

<診断基準> 確定診断例を対象とする。

### (1) 臨床症状

#### ① ガラクトース血症 I 型: ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (GALT) 欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)をきたし、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。

### (2) 一般検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

### (3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ボイトラー法により GALT 活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

ガラクトース血症 I 型: GALT 欠損症

ボイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dl 以上となることが多い。

- ① ボイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。
- ② 酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸: 15mg/dl 以上)もの。

遺伝子解析は一般的には行われていない。

### (4) 鑑別診断

#### ① ガラクトース血症 II 型: ガラクトキナーゼ欠損症

ボイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出しないもの。

#### ② ガラクトース血症 III 型: UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ボイトラー法正常で、酵素活性測定によって UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下を認めるもの。

#### ③ 胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

④ 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑤ シトルリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑥ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑦ G6PD欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

**診断のカテゴリー**

診断の根拠となる特殊検査の①かつ②を満たし、鑑別疾患を除外できるものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

#### 2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの極端な低下をきたす。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎系球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

#### 3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。LCAT 欠損症には古典型（LCAT 活性 10%未満）と部分欠損型（LCAT 活性 15～40%）がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

#### 4. 治療法

現時点で確立された根治療法はなく、古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療が研究されている。

#### 5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40～50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（LCAT 遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法  
未確立（LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満または、腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### LCAT 欠損症の診断基準

#### 必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満

#### A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 貧血 (ヘモグロビン値<11g/dl)
  - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
  - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

#### D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

### <診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満または、腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 260 シトステロール血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中または組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

#### 2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター(ABC)G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールはABCG5/8を介して腸管内へと排泄される。本症ではABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

#### 3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

#### 4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。

・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレステリド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。

・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。

・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

#### 5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明（ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレステミド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## <診断基準>

### シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状

1. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
2. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)  
血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上 (本症患者では通常 10~65mg/dL)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

#### D 遺伝学的検査

1. ABCG5/8 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: A-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: A-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 および B-1 を満たすもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

(1)4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)加点した総点数が3-6点の場合	中等症
(4)加点した総点数が0-2点の場合	軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 261 タンジール病

### ○ 概要

#### 1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A-I 濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A-I による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患をきたすため、早期の診断が重要である。

#### 2. 原因

血中の遊離アポ A-I が ABCA1 に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-I と結合することでコレステロールを付加して pre $\beta$ -HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髄、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状をきたす。

#### 3. 症状

##### 臓器腫大

オレンジ扁桃：扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジまたは黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫：軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大：約 3 分の 1 に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積：リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁をきたす)

末梢神経障害：軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害または混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

##### 心血管病変

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

##### 血清脂質検査

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは  $3 \pm 3$ mg/dl と正

常の約 6%に低下しており、アポ A-I 値も 10mg/dl 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 ABCA1 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロールおよびアポ A-I 値は正常者の約 50%である。

#### 4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

#### 5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人未満
2. 発病の機構  
不明（ABCA1 遺伝子変異が関与する）
3. 効果的な治療方法  
未確立（併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## <診断基準>

### タンジール病の診断基準

#### A 必須項目

- 1) 血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満
- 2) 血中アポ A-I 濃度 10mg/dl 未満
- 3) 以下の疾患を除外できる。:LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

#### B 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大または脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

#### C 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

上記 A をすべて満たす例のうち、B の 2 項目以上をみたし、C を認める例をタンジール病と診断する。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

(1)4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)加点した総点数が3-6点の場合	中等症
(4)加点した総点数が0-2点の場合	軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 262 原発性高カイロミクロン血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類では I 型(カイロミクロンの増加)および V 型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性 V 型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

#### 2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C II、GPIHBP1、LMF1 の先天的欠損症がある。アポリポタンパク A-V の遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50~100 万人に 1 人とされる。アポリポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 および A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。

#### 3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dl を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dl を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dl を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dl をこえると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える)を呈する。

#### 4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1 日の脂肪を 15~20g 以下、または総カロリー の 15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性 V 型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や  $\beta$  遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラートおよび  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

#### 5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 300 人

##### 2. 発病の機構

不明（リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-II、GPIIb/IIIa、LMF1 およびアポリポタンパク A-V の関与が考えられている）

##### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、 $\omega$ 3 系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある）

##### 4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため）

##### 5. 診断基準

あり（原発性高脂血症研究班による）

##### 6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。または、急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

#### ○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件:(1)および(2)を認め、鑑別診断(下記 D)が除外される。

(1)血清トリグリセリド値 1,000 mg/dl 以上(空腹時採血(食後12時間以上))

(2) カイロミクロンの証明(血清静置試験\*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による)

(\*1: 血清を 4°C で 24~48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

確定診断(Definite): 必須条件に、B あるいは C のいずれかの異常(疾患関連あり)が確認された場合

臨床的診断(Probable): 必須条件に、A の主症状のいずれかを認める場合

疑い例(Possible): 必須条件のみ、あるいは、必須条件に A の副症状を認める場合

#### A. 症状

##### <主症状>

1. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大 AND/OR 脾腫大

##### <副症状>

5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状(認知症、うつ病、記憶障害)

#### B. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)  
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明

#### C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C-II 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異
4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A-V 遺伝子の変異

#### D. 鑑別診断

##### 1. III型高脂血症

##### 2. 家族性複合型高脂血症(FCHL)

3. 二次性高脂血症(アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、Weber-Christian病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤(エストロゲン、ステロイド、利尿薬、 $\beta$ ブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など)、その他高TG血症を来す疾患(多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

または、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

(1)4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)加点した総点数が3-6点の場合	中等症
(4)加点した総点数が0-2点の場合	軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 263 脳腱黄色腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脳腱黄色腫症(27-ヒドロキシラーゼ欠損症)は、シトクロム P-450(CYP)遺伝子異常により CYP 蛋白である27-ヒドロキシラーゼ(CYP27)活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や腱組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノール(コレステロールに類似した構造を示す物質)であったことから、先天性ステロール蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錘体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

#### 2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロール側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、CYP27 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

#### 3. 症状

進行性の神経障害(知能低下・錘体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

#### 4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錘体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

#### 5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（CYP27 遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法  
未確立（CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

### <診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

#### 脳腱黄色腫症の診断基準

#### A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状  
(認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 血清コレステロール濃度  $5 \mu\text{g/ml}$  以上、または血清コレステロール:コレステロール比 0.3% 以上  
参考… 血清コレステロール濃度正常値  $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$
  - (2) 正常～低コレステロール血症
  - (3) ケノデオキシコール酸低値
  - (4) 胆汁アルコール濃度高値
2. 画像所見  
頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

#### D 遺伝学的検査

1. CYP27 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上

## <重症度分類>

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 264 無 $\beta$ リポタンパク血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

無 $\beta$ リポタンパク血症は著しい低コレステロール血症および低トリグリセリド血症をきたす、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポB含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDLが欠如しており、患者血中にアポBはアポB-48、アポB-100ともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害をきたしうる。1993年に本疾患においてMTPの遺伝子異常が同定され、MTP欠損症とも呼ばれる。

#### 2. 原因

MTP遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTPは肝・小腸で合成されたアポB蛋白にトリグリセリドが付加されVLDLおよびカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝でのVLDL産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTPの欠損によりトリグリセリドと結合しないアポBは速やかに分解されて血中に分泌されない。

#### 3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミンE欠乏)。

脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミンK欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

#### 4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみ。

脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、とくにビタミンEが重要である。幼児には1日1,000~2,000mg、成人には5,000~10,000mgの長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride:MCT)を投与することもある。

#### 5. 予後

未治療では30歳前後までに歩行障害など著しいADL障害をきたすこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満（わが国では1983年に第1例が報告されて以降数家系のみ）
2. 発病の機構  
不明（MTP遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法  
未確立（ビタミンEの長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり（研究班作成）
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

無 $\beta$ リポタンパク血症の診断基準

### 必須項目

血中総コレステロール 50mg/dl 未満

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満

### A 症状

1. 脂肪便または慢性下痢
2. 神経症状（運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）
3. 網膜色素変性症（夜盲、視野狭窄、視力低下など）

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

血中アポB濃度 5mg/dl 未満

有棘赤血球の存在

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病（Anderson 病）、甲状腺機能亢進症

※家族性低 $\beta$ リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・1～2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1 親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 $\beta$ リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1 親等親族（ヘテロ接合体）に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

### D 遺伝学的検査

1. MTP 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・B の各1 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 必須項目を満たす例で、A・B の3項目以上（B の1項目を含む）を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である *当該疾患についての食事栄養治療の状況はaまたはbとする。	1
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から1.5SDの逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として1.5SDから2.0SDの逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として2.0SD以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

(1)4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)加点した総点数が3-6点の場合	中等症
(4)加点した総点数が0-2点の場合	軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 265 脂肪萎縮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する予後不良な難治性疾患である。脂肪萎縮そのものに対する根治療法は開発されていないが、脂肪萎縮に伴うインスリン抵抗性を中心とする代謝異常に対しては、レプチンの有効性が証明され、レプチン製剤の市販が最近開始された。

#### 2. 原因

脂肪萎縮症には遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在し、それぞれに全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に限局して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症が存在する。先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は近年相次いで報告されているが、脂肪萎縮のメカニズムについては不明なものが多い。後天性の多くは自己免疫異常によるものと考えられているが、こちらもその詳細は明らかでない。

#### 3. 症状

脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症する。強いインスリン抵抗性のため従来の糖尿病治療薬ではコントロールが困難で、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を高頻度に合併する。また著明な高中性脂肪血症や非アルコール性脂肪肝も認められる。血中中性脂肪濃度の著しい上昇はしばしば急性膵炎をひき起す。非アルコール性脂肪肝も重度であることが多く、肝硬変への進展もしばしば認められる。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす、さらに骨格筋肥大や心筋肥大をはじめとする臓器腫大や黒色表皮腫をもたらす。これはインスリンが有している細胞増殖作用や成長促進作用に加えて、インスリンとインスリン様成長因子受容体とのクロストークによる機序が考えられている。これに関連して先天性脂肪萎縮症では小児期の発育速度は早い骨端閉鎖の時期も早く、成人症例では先端巨大症様の外観を呈する。さらに女性症例では多嚢胞性卵巣症候群や高アンドロゲン血症を呈し、月経異常や多毛症、外性器肥大が高頻度に認められる。

#### 4. 治療法

現在のところ脂肪萎縮そのものに対する治療法は無い。このため脂肪萎縮症に対する治療は美容上の問題に対する形成外科的手術や代謝合併症に対する対症治療に限られている。最近、脂肪萎縮症に伴う高血糖、高中性脂肪血症に対してレプチン製剤の市販が開始された。レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモンであり、脂肪組織の減少に伴う血中レプチン濃度の低下が脂肪萎縮症でみられる糖脂質代謝異常の主因であると考えられている。実際、レプチン治療により脂肪萎縮症の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善することが報告されている。

## 5. 予後

脂肪萎縮症患者は糖尿病合併症以外にも、高中性脂肪血症からくる急性膵炎や肝硬変、肥大型心筋症が死因となることが多く、平均寿命は 30～40 歳と言われ、極めて予後不良である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(先天性では遺伝子異常、後天性では自己免疫異常が主に関与すると考えられている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(代謝合併症に対してはレプチン製剤が有効)

#### 4. 長期の療養

必要(現在のところ脂肪萎縮そのものに対する根治療法が無いため)

#### 5. 診断基準

あり(難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」)

#### 6. 重症度分類

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」

研究代表者 自治医科大学 准教授 海老原 健

## <診断基準>

確定例のみ対象とする。ただし、D. 後天性部分性脂肪萎縮症のうち抗 HIV 治療薬によるものおよび骨髄移植後のものは薬剤性や二次性であることから対象除外とする。

### 脂肪萎縮症の診断基準

#### A. 先天性全身性脂肪萎縮症

出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1および2を満たす場合を確定とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること

なお、原因遺伝子変異としては AGPAT2、BSCL2、CAV1、PTRF 各遺伝子のホモ接合体変異または複合ヘテロ接合体変異が知られている。

#### B. 後天性全身性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1および2を満たす場合を確定とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること

なお、脂肪組織の減少・消失が出現する以前にしばしば皮下脂肪織炎や若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチなどの膠原病の合併が認められる。

#### C. 家族性部分性脂肪萎縮症

思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を確定、1、2のみを満たす場合を疑い例とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること
3. LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEA、PLIN1 のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異または PSMB8 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること

なお、LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEA、PLIN1 の変異による場合には常染色体優性の遺伝形式をとることからしばしば家族内発症が認められる。

#### D. 後天性部分性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を確定、1、2のみを満たす場合を疑い例とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること
3. 抗 HIV 治療薬の使用、骨髄移植後あるいは C3 補体価の低下を認めること

なお、抗 HIV 治療薬の使用や骨髄移植後では皮下脂肪組織の消失が認められ、C3 補体価の低下には上半身の脂肪組織の消失を合併する。

### <重症度分類>

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を重症例とし、対象とする。

インスリン抵抗性は、以下を満たす場合とする

HOMA-IR(空腹時血糖値 mg/dl x 空腹時インスリン値 microU/ml / 405) ≥ 2.6

### 糖尿病

日本糖尿病学会の糖尿病診断基準

1. 早朝空腹時血糖値 126mg/dl 以上
2. 75gOGTT で2 時間値 200mg/dl 以上
3. 随時血糖値 200mg/dl 以上
4. HbA1c 6.5%以上

のいずれかが確認された場合

高インスリン血症は、以下を満たす場合とする

空腹時インスリン値 30 μ U/ml 以上

### 高中性脂肪血症

日本動脈硬化学会およびメタボリックシンドロームの診断基準

血中中性脂肪値 150mg/dl 以上

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 266 家族性地中海熱

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever)は、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを押さえるパイリンの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

#### 2. 原因

MEFV 遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも MEFV 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

#### 3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。胸痛によって呼吸が浅くなる。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱期間が 1-2 週間のことが多く、上肢の関節症状などを伴いやすい。検査所見は、発作時に CRP、血清アミロイド A の著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

#### 4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約 90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では高 IL-1 療法(カナキヌマブ)や TNF- $\alpha$ 阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト)、サリドマイドなどが有効であると報告されている。

#### 5. 予後

無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスを合併することがある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 300 人

#### 2. 発病の機構

不明(疾患関連遺伝子: MEFV 遺伝子)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(コルヒチンの投与で寛解状態が得られるが、継続的な治療が必要。コルヒチン無効例もある。)

#### 4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)発作頻回例

(2)アミロイドーシス合併例

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

## <診断基準>

臨床的家族性地中海(FMF)典型例、または遺伝子解析による FMF 診断例を対象とし、FMF 非典型例は対象としない

## 診断方法

以下にて FMF の診断を行う

### 1. 臨床所見

① 必須項目:12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を 3 回以上繰り返す。発熱時には、CRP や血清アミロイド A(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

### ② 補助項目

i) 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める

- a 非限局性の腹膜炎による腹痛
- b 胸膜炎による胸背部痛
- c 関節炎
- d 心膜炎
- e 精巣漿膜炎
- f 髄膜炎による頭痛

ii) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する

### 2. MEFV 遺伝子解析

1) 臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。

2) 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど、非典型的症状を示す症例については、MEFV 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する

- a) Exon 10 の変異(M694I, M680I, M694V, V726A)(ヘテロの変異を含む)を認めた場合には、FMF と診断する。
- b) Exon 10 以外の変異(E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C)(ヘテロの変異を含む)を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする
- c) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする

## <重症度分類>

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

### (1)発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発作頻回例とする。

### (2)アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 267 高 IgD 症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

高 IgD 症候群(HIDS:Hyper IgD Syndrome)は、別名メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD:Mevalonate Kinase Deficiency)とも言い、コレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ(MVK)の活性低下により発症する周期性発熱症候群である。血清 IgD が高値である症例が多いことで命名がなされているが、本邦での初診時に IgD の上昇を認めないことが多く、診断には注意を要する。

#### 2. 原因

MVK 遺伝子の機能低下変異により常染色体劣性遺伝形式にて発症する。本遺伝子変異が炎症を惹起する機序はまだ明らかになっていない。

#### 3. 症状

典型例は乳児期早期より発症し、CRP 上昇を伴う、反復性あるいは遷延性の発熱発作を認める。発作時にはしばしば皮疹、腹部症状、関節症状を認める。重症例では先天奇形や精神発達遅滞などの中枢神経症状を伴う。

#### 4. 治療法

非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)が発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防、病態の改善にはつながらない。発作期間中のステロイド内服により発作時症状が抑えられるが、重症例では効果不十分である。生物学的製剤の開発が進められているが、未だ確立されたものとはなっていない。

#### 5. 予後

慢性の発熱発作や関節症状によるQOLが著しく低下し、またステロイド長期投与による合併症を伴うことが問題となる。最重症型とされるメバロン酸尿症においては早期の治療がなされない場合、重篤な発達発育遅滞を来す。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(MVK 遺伝子)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)発熱発作頻回例

(2)炎症持続例

(3)合併症併発例

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

### <診断基準>

確定診断例を対象とする。

必須条件:CRP の上昇を伴う、6か月以上続く反復性発熱発作

補助項目:

- 1 6歳未満の発症
- 2 有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の1つ以上を認める

必須条件を満たし、かつ補助項目を1つ以上有する症例を HIDS(MKD)疑い例とする。疑い例では遺伝子検査を行い、HIDS(MKD)の確定診断を行う。診断基準として以下の3項目のうち、どれかに該当すること。

- 1) MVK 遺伝子検査にて両アレルに疾患関連変異を認める。
- 2) MVK 遺伝子検査にて片方のアレルのみに疾患関連変異をみとめ、発熱時尿中メバロン酸高値を示す。
- 3) MVK 遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが、発熱時尿中メバロン酸高値且つ MK 活性が<sup>1)</sup>10%未満である。

## <重症度分類>

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合は重症例とし対象とする。

### (1)発熱発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0°C以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

### (2)炎症持続例

当該疾病が原因となり、少なくとも 2 ヶ月に 1 回施行した血液検査において CRP 1mg/dl 以上、または血清アミロイドが<sup>g</sup> 10 μg/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

### (3)合併症併発例

以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。

#### ①活動性関節炎合併例

当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例

#### ②関節拘縮合併例

当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例

#### ③アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 268 中條・西村症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体劣性遺伝性である。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに 30 例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。

#### 2. 原因

*PSMB8* 遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。

#### 3. 症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。血清 LDH、CPK、CRP や AA アミロイド値が高く、抗核抗体が陽性になることがある。一方、ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例がある。

#### 4. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、萎縮ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

#### 5. 予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

軽症パターン：発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。

重症パターン：低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹がめだつ。

最重症パターン:早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することが関与する)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### 中條・西村症候群診断基準

以下にて中條-西村症候群の診断を行う

#### 1. 臨床症状

1. 常染色体劣性遺伝（血族婚や家族内発症）
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑（乳幼児期から冬季に出現）
3. 繰り返す弛張熱（周期熱）（必発ではない）
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現（環状のこともある）
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ（顔面・上肢に著明）
6. 手足の長く節くれだつた指、関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

#### 2. *PSMB8* 遺伝子解析

### <診断のフローチャート>

- 1) 臨床症状の 5 項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條-西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、*PSMB8* 遺伝子解析を行う
- 2) *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記5項目以上陽性でなくても診断確定 (Definite)
- 3) *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする (Probable)

### <重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

#### 重症度分類

以下の表を参照し、

軽症:スコアがすべて0か1

中等症:1つでもスコア2がある

重症:1つでもスコア3がある

(注1)発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを

スコア	発熱発作 (注1)	皮疹	脂肪筋肉萎縮・関節拘縮	内臓(心・肺・肝臓)病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自他覚症状なし (治療を要さない)
2	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出没	身の回り以外の日常生活動作の制限	自他覚症状あり (要治療・可逆性)
3			身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

満たさない場合は1連の発作と考える。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 269 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異により発症する自己炎症性疾患である。若年で発症し、進行性のびらん性関節炎および、難治性の皮膚症状(壊疽性膿皮症様病変、嚢胞性座瘡)を伴う。

#### 2. 原因

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異により常染色体優性遺伝形式にて発症するが、その詳しいメカニズムは明らかになっていない。

#### 3. 症状

3歳以下に進行性の化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症様病変、嚢腫性ざ瘡(膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡)を呈する。関節炎は再発性、無菌性で、関節腔内には好中球が優位に存在する。壊疽性膿皮症様病変は、炎症性の紅色丘疹、膿疱、結節ではじまり、その後潰瘍化して急速に拡大し、潰瘍底は壊死を起こす。潰瘍が融合し、しばしば蜂巢状または篩状の瘢痕を生じる。

#### 4. 治療法

根治的治療が存在しないが、対症療法として非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、免疫抑制剤や生物学的製剤などが使用されている。

#### 5. 予後

生命予後は比較的良好であるが、脾腫、溶血性貧血、血小板減少などの血液疾患、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎などの炎症疾患、糸球体腎炎、糖尿病など、様々な慢性疾患の合併が報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

(1)活動性関節炎発症例

(2)壊疽性膿皮症様病変・囊腫性ざ瘡発症例

(3)合併症併発例

### 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

## <診断基準>

### 診断方法

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群(PAPA 症候群)の診断基準:

下記①、②の症状は PAPA 症候群に特徴的である。

- ① 幼児期に発症する反復性の化膿性無菌性関節炎\*
- ② 思春期前後より認められる壊疽性膿皮症や重症嚢腫性ざ瘡\*\*

\*関節炎は外傷により惹起される事がある

\*\*初期には、ワクチン接種等の際に注射部位に膿疱が出来る過敏反応  
(pathergy)も参考になる

上記①ないし②を認めた場合、*PSTPIP1* 遺伝子解析を施行し、疾患関連変異を有する症例を化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群と診断する。

### <重症度分類>

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

#### (1)活動性関節炎発症例

関節炎による疼痛の持続、または関節破壊・拘縮が進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコーまたはMRI検査により確認する。

#### (2)壊疽性膿皮症様病変・囊腫性ざ瘡発症例

#### (3)合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患(脾腫、溶血性貧血、血小板減少)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、ブドウ膜炎)、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 270 慢性再発性多発性骨髄炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

原因不明な、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄の炎症性疾患である。病変は単発性あるいは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとるが、このうち多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髄炎とよぶ。症状として骨痛および、その部位に一致した皮膚の熱感と発赤を認める。

#### 2. 原因

未解明

#### 3. 症状

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで緩徐に発症する事が多い。疼痛は夜間に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

#### 4. 治療法

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)に対して 50－80%の患者が反応すると報告されている。NSAIDs による反応が不十分である場合にビスフォスホネートの追加治療が行われる。上記治療無効例に対しては抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤の有効例が報告されている。

#### 5. 予後

長期的には炎症部の骨の成長障害、変形を来す。また関節炎、掌蹠膿胞症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法として非ステロイド抗炎症薬、ビスフォスホネート、抗 TNF 療法、抗 IL-1 療法の有効性が報告されているが根治療法はない。)

#### 4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、また(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)骨髄炎持続例

(2)合併症併発例

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

## <診断基準>

### 慢性再発性多発性骨髄炎診断基準

- 1) 画像検査所見:単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつ MRI 検査で骨・骨髄浮腫の所見を認める( $T_1$  強調画像で低信号、 $T_2$  強調および STIR 画像で高信号)。FDG-PET や骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。
- 2) 組織検査所見:病変部位の骨・骨髄生検で非特異的炎症像があり、生検組織の培養検査もしくは PCR 法により細菌・真菌などの感染症が否定される。
- 3)他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髄炎の原因となる他疾患を除外する。  
上記の 1)~3)のすべての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髄炎と診断する。

### <重症度分類>

下記の(1)、または(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

#### (1) 骨髄炎持続例

骨髄炎による疼痛が持続する。なお、骨髄炎の診断は単純レントゲン検査またはMRI検査により確認する。

#### (2) 合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿胞症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 271 強直性脊椎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

主に脊椎・骨盤(仙腸関節)および四肢の大関節を侵す慢性進行性の自己免疫性疾患である。多くが 30 歳前の若年者に発症し、頸～背～腰殿部、胸部、さらには股、膝、肩関節など全身広範囲に炎症性疼痛が拡がり、次第に各部位の拘縮(運動制限)や強直(運動性消失)を生じる。このため、身体的のみならず心理的・社会的にも QOL の著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。重症例では、頸椎から腰椎(骨盤)まで全脊椎が後弯(前屈)位で骨性に強直して運動性が消失し、前方を注視できない、

上方を見上げられない、後ろを振り向けない、周囲を見回せない、長時間同じ姿勢(立位・座位・臥位)を維持するのが困難になるなど、多彩かつ独特の体幹機能障害が生じる。さらには、このような日常生活上の不便にとどまらず、脊椎骨折やこれに伴う脊髄損傷(麻痺)など外傷発生の危険性も高まる。

遺伝的背景により、我が国の患者数は欧米に比べ極めて少なく、医師の間でも十分に周知されていないため診断が遅れがちとなり、初発から診断までに平均 9.3 年を要している。

#### 2. 原因

原因は不明であるが、HLA-B27 遺伝子との強い関連性がみられ、そのような遺伝的要因を背景に細菌感染などの後天的要因による免疫異常が生じた結果、発症すると推測されているが、未だ研究段階である。

#### 3. 症状

仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛が初発症状となることが多い。疼痛が運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部を初め身体各所の靭帯付着部(関節周辺の骨性突出部など)の炎症徴候(疼痛、腫脹)がしばしば見られ、時に股、膝、肩など四肢の大関節の疼痛や運動制限も生じる。進行に伴い脊椎や関節の可動域が減少し、重症例では運動性が完全に消失する。一方、胸郭の拡張制限も徐々に進み、拘束性換気障害を生じて肺合併症の危険性も高まる。さらに、視力低下、稀に失明を招くぶどう膜炎(虹彩炎)が約 1/3 に併発し、その他、消化器(炎症性腸疾患)、循環器(弁閉鎖不全症、伝導障害)、呼吸器(肺線維症)などの病変を合併することがある。

#### 4. 治療法

根治療法はなく、治療は、薬物療法および各種物理療法・運動療法などの対症療法に終始する。症状軽減には非ステロイド性抗炎症薬が有効であるが、関節リウマチに汎用される抗リウマチ薬(メトトレキサート、サラゾスルファピリジンなど)の本疾患の主たる病態である脊椎炎・仙腸関節炎に対する有効性は証明されていない。このように治療薬の選択肢は少ないが、近年、生物学的製剤(TNF $\alpha$ 阻害剤)の適応が承認され、約 60%の患者でその有効性が証明されている。高度の脊柱後弯変形に対しては広範囲の脊椎矯正固定術、また関節の破壊・強直に対しては人工関節置換術が施行される。

## 5. 予後

病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。約 1/3 の患者が全脊椎の強直(竹様脊椎.bamboo spine.1本の棒のようになる)に進展する。併発する臓器病変や長期の薬物治療の影響も加わって、一般人より平均余命は短い。強直した脊椎では炎症性骨粗鬆症とあいまって軽微な外力により容易に骨折を起こし、その際には一般人に比べて脊髄麻痺の発生が数倍であることも余命短縮の一因となっている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4500 人
2. 発病の機構  
不明(HLA-B27 遺伝子との関連性が高く、これが遺伝的要因として関与していると推測される)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(慢性進行性で完治は不可能である)
5. 診断基準  
あり(世界中の主要学会で汎用されているニューヨーク改訂基準)
6. 重症度分類  
下記のいずれかを満たす場合を対象とする
  - ・BASDAI スコアが4以上 かつ CRP が 2.0 mg/dl 以上
  - ・BASMI スコアが 5 以上
  - ・脊椎 X-P 上、2 椎間以上に強直(竹様脊椎)が認められる
  - ・内科的治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある
  - ・治療抵抗性・反復性の前部ぶどう膜炎がある

### ○ 情報提供元

「HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明」班

研究代表者 (国立国際医療研究センター(研究所) 分子炎症制御プロジェクト 反町 典子)

<診断基準>

鑑別診断を除外した確実例を対象とする。

1. 臨床症状

- a) 腰背部の疼痛、こわばり(3ヶ月以上持続. 運動により改善し、安静により改善しない)
- b) 腰椎可動域制限( Schober 試験で 5 cm以下)
- c) 胸郭拡張制限(第 4 肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm以下)

2. X 線所見(仙腸関節)

両側の 2度以上の仙腸関節炎、あるいは一側の3度以上の仙腸関節炎所見

0度: 正常

1度: 疑い(骨縁の不鮮明化)

2度: 軽度(小さな限局性の骨のびらん、硬化、関節裂隙は正常)

3度: 明らかな変化(骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直)

4度: 関節裂隙全体の強直

確実例

臨床症状の a)、b)、c)のうちの1項目以上 + X 線所見

疑い例

a) 臨床症状 3 項目

b) 臨床症状なし + X 線所見

<鑑別診断>

- ・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎(乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎など)
- ・SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎
- ・線維筋痛症・慢性疼痛
- ・関節リウマチ
- ・リウマチ性多発筋痛症
- ・強直性脊椎骨増殖症
- ・硬化性腸骨骨炎
- ・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

## <重症度基準>

### (重症例判断基準)

下記のいずれかを満たす場合を重症例として対象とする。

- ・BASDAI スコアが4以上 かつ CRP が 2.0 mg/dl 以上
- ・BASMI スコアが 5 以上
- ・脊椎 X-P 上、連続する 2 椎間以上に強直 (bamboo spine) が認められる
- ・薬物治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある
- ・局所治療抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴う急性前部ぶどう膜炎がある

なお、症状の程度が上記の重症度分類で一定以上に該当しない者であっても高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

### [参考]

#### 1) BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) スコア

以下の A)～F) について VAS (10cm スケール) により評価し、以下の計算式で算出した値 (0～10) とする。

$$\text{BASDAI} = 0.2(A+B+C+D+0.5(E+F))$$

- A) 疲労感の程度
- B) 頸部や背部～腰部または臀部の疼痛の程度
- C) 上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹の程度
- D) 触れたり押したりした時に感じる疼痛の程度
- E) 朝のこわばりの程度
- F) 朝のこわばりの継続時間 (0～120 分)

#### 2) BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

下記5つの計測指標を実測値により点数化し、その合計点数にて脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する。

	0点	1点	2点
A、耳珠-壁距離	<15cm	15～30cm	>30cm
B、腰椎前屈	>4cm	2～4cm	<2cm
C、頸椎旋回	>70°	20～70°	<20°
D、腰椎側屈	>10cm	5～10cm	<5cm
E、内顆間距離	>120cm	70～100cm	<70cm

A、踵部(かかと)と背中を壁に付け、顎を引いてできるだけ後頭部を壁に近づける。壁と耳珠部(耳の前のでっぱり)との間の距離を測定する(2回測定し、少ない方の距離で、左右の平均を cm で記録する)。



B、患者は直立し上部腸骨棘の高さとその 10cm上の部分に印をつける。前屈後 2 つの印の間の距離を測定し 10cm からの増加分を cm で記録する( Schober 試験)。



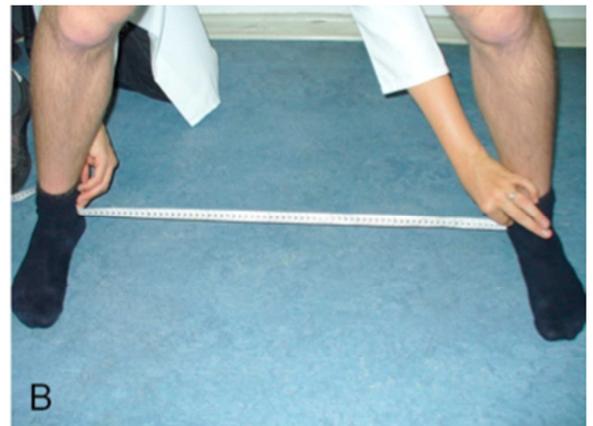
C、患者は椅子に座り、検者は角度計を鼻のラインに合わせる。首を左に回し、初めのラインと新しいラインの角度を測定する。右も同様に行い左右の回旋角度の平均値を $^{\circ}$ で記録する。



D、踵部(かかと)と背中を壁に付けて立ち、直立の状態での床から指先までの距離と左に体を曲げた時の床から指先までの距離の差を測定する。その際に膝を曲げたり踵を浮かせたり、肩や殿部を動かしたりしないこと。右でも同様に測定し、左右の平均値を cm で記録する。



E、患者は横になり(A)、または立った状態で(B)、膝を伸ばしたまま足をできるだけ広げ、左右の内果(内くるぶし)の間の距離を測定し cm で記録する。



※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 2724—7 進行性骨化性線維異形成症

### ○ 概要

#### 1. 概要

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP)は、小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靭帯などの線維性組織が進行性に骨化し、このために四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を生じる疾患である。先天性の母趾形態異常を伴うという特徴がある。有病率は 200 万人に1人とされている。

#### 2. 原因

家系例の検索から本疾患は常染色体優性遺伝形式を取るとされている。BMP type I の受容体である ACVR1 の遺伝子変異(617G>A; R206H)が原因であり、日本人の罹患者でもこの変異が確認されている。近年、common mutation である R206H 以外の ACVR1 遺伝子変異を示す非典型例も報告されている。ACVR1 の遺伝子変異が本疾患における進行性異所性骨化をはじめとした症状にどうつながるかは十分に解明されていない。

#### 3. 症状

本疾患の主症状である異所性骨化は、乳児期から学童期にかけて初発することが多く、皮下軟部組織に腫脹や腫瘤を生じ、時に熱感や疼痛を伴うことがある(フレアアップと呼ぶ)。これが消退を繰り返しながら骨化が進行し、四肢では関節の拘縮、強直、体幹では可動性低下や変形につながる。骨化は体幹(傍脊柱や項頸部)や肩甲帯、股関節周囲から始まり、徐々に末梢へ進行する傾向があり、移動能力は進行性に低下する。胸郭の軟部組織や咀嚼に関係する組織にも可動性の低下や骨化を生じ、呼吸障害、開口制限につながる。外傷や医療的介入(筋肉注射や手術など)が誘因となることもある。平滑筋と心筋には骨化を生じないとされている。

異所性骨化以外の症状として、母趾の形態異常(外反を伴う短趾が多い)、母指の短縮、小指の彎曲、長管骨骨幹端部の外骨腫、禿頭、聴力障害を伴うことがある。

#### 4. 治療法

現時点で本疾患に対して有効性が証明された治療法はない。フレアアップを生じた際に骨化への進行を防ぐために、ステロイド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、ビスフォスフォネートなど様々な薬剤が試みられているが、明らかな有効性が確認されたものはない。

一方、フレアアップを予防するためには、外傷を避ける必要がある。特に転倒、転落はフレアアップだけでなく、受身の姿勢を取れずに頭部外傷などにつながるので特に注意する。筋肉内注射は避けるべきであるが、皮下注射や静脈注射は問題がないといわれている。インフルエンザやインフルエンザ様のウイルス感染もフレアアップの危険因子とされている。

## 5. 予後

機能予後は、加齢とともに徐々に悪化する。研究班が行った Health Assessment Questionnaire 日本語版 (JHAQ)を用いた機能障害評価では、10歳台から着衣、身繕い、衛生、リーチ動作等で障害が強く、20～39歳ではほぼ全項目で機能障害が進み、40歳以上ではほぼ全介助となることが判明している。

生命予後に関しては、胸郭の可動性低下による呼吸障害と、開口障害等による栄養障害が関与するとされているが、50歳代以降の生存者も少数確認されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(ACVR1 遺伝子の変異が判明しているが、この変異が異所性骨化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(フレアアップから骨化を予防する薬剤は提唱されているがエビデンスが無く、根本的治療法は未確立である)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性であり、機能障害が年齢とともに進行する)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学 整形外科学 教授 大川淳

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 進行性骨化性線維異形成症の診断基準

#### A 症状

##### 1) 進行性の異所性骨化(以下の特徴を満たす)

- ・ 乳児期から学童期に初回のフレアアップ(皮下軟部組織の炎症性腫脹)を生じ、その後引き続いて筋肉、腱、筋膜、靭帯などの軟部組織が骨化する。フレアアップは外傷(手術などの医療行為を含む)に引き続いて生じることが多いが、先行する外傷がはっきりしないこともある。フレアアップは移動性のこともある。
- ・ 骨化を生じる順序は、背側から腹側、体幹から四肢、頭側から尾側が典型的で、多くは頭部か背部に初発する。
- ・ 横隔膜、舌、外眼筋、心筋、平滑筋に骨化は生じない。

##### 2) 母趾の変形・短縮(以下の特徴を満たす)

- ・ 変形・短縮は生下時から認める。
- ・ 変形としては、外反母趾が多く、第一中足骨遠位関節面が傾いていることが多い。
- ・ 短縮は、基節骨、第一中手骨に認める。
- ・ 年齢とともに基節骨と末節骨が癒合することがある。

##### 3) その他の身体的特徴

- ・ 生下時から認める頸部可動域制限の頻度は高い。X線では棘突起の肥大、高い椎体高、椎間関節の癒合を認める。
- ・ 頻度は高くないが、母指の短縮、斜指、太い大腿骨頸部、脛骨近位内側の骨突出を認めることがある。

#### B 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

外傷性骨化性筋炎、進行性骨性異形成症、Albright 遺伝性骨異栄養症

#### C 遺伝学的検査

##### 1. ACVR1 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの

Probable: Aのうち1)及び2)を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上

## <重症度分類>

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

~~※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。~~

## 273 肋骨異常を伴う先天性側弯症

### ○ 概要

#### 1. 概要

小児に発症する脊柱側弯症はその原因も様々で、その態様も個々の患者ごとで大変大きな差がある。成長期、特に思春期に悪化しやすいが、脊柱変形の悪化が少ないものは予後も良くQOL(生活の質)の観点からも大きな問題にはならないことが多い。一方、新生児、乳幼児期に発症する脊柱変形の中にはその変形悪化が著しい症例が少なからずありそれに伴い胸郭変形も高度になり、胸郭容量の減少により肺成長が阻害され呼吸機能低下を来す。患者によっては成長に伴いさらに悪化して、最終的には拘束性換気障害、閉塞性換気障害などの病態を引き起こし、慢性呼吸不全の状態となる症例も存在する。このように脊柱変形など種々の原因で小児成長期に高度胸郭変形が発症する症例では、結果として正常な肺の成長やその呼吸機能をサポートできない病態を呈する。その治療としてVEPTRと呼ばれる人工肋骨が開発されている。本症候群の中で、特に一次性としてまとめられているものは、椎骨と肋骨の両方の発生学的異常により形態的变化をきたし脊柱変形のみならず胸郭変形とそれらの成長障害を引き起こし、最終的には呼吸器系の障害から生命にも重大な影響を与える。本疾患の自然経過や病態には未だ未解明なものが多々あるが、VEPTRを代表とした成長温存手術治療は、本疾患に罹患した小児患者の成長後の生活を改善させるのみならず、生命予後も改善させることが期待されている。

#### 2. 原因

重症タイプの患者が多い国もあると言われているが、いまだ、その原因は明確にされておらず、その原因因子は不明であるが、突然変異で生じると考えられている。

#### 3. 症状

症状は無症状から高度呼吸器障害により死に至るものまで様々な病態と症状を呈する。先天性脊椎奇形や肋骨異常は成長により悪化し脊柱側弯症や後弯症、胸郭変形を引き起こすため、初期は軽度な側弯や胸郭変形であることも少なくない。奇形椎のタイプや肋骨異常の範囲などによりその変形には大きな差があり、また、差が生じてくる。初期は風邪を引きやすい、身体が傾く、外見が非対称などであるが、高度になると呼吸障害として肺活量の減少が生じ、肺炎を頻回に引き起こし、努力性呼吸、呼吸数の増加、夜間無呼吸発作などが認められるようになる。一方、体幹の変形と短縮、一側胸郭の虚脱、立位や座位バランス不良、などが生じる。

#### 4. 治療法

根治的治療は未だない。以前は、脊柱変形の悪化に対する脊柱矯正固定術が早期より行われてきたが、成長をも止めてしまうため、高度悪化症例においては最終的には胸郭の発育不全から呼吸機能障害を予防することはできなかった。そのため、治療は対症療法としての呼吸管理であり、在宅酸素療法、BIPAP療法などが小児科医師により行われてきた。現在は胸郭と脊柱変形の悪化予防と変形矯正をVEPTR(Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib)などのインプラントを用いる成長温存手術が行なわれてきている。しかし、この方法は半年に一度の追加手術が必要であり、長期にわたって患者は入退院を繰り返す必要がある。最終的には成長がほぼ終了した、あるいは思春期になったところで脊柱固定術をおこ

なっているが、高度に変形した胸郭や脊柱の矯正には限界がある。一方、あまりに早期に高度な悪化を示す症例には時間稼ぎのために矯正ギプスや矯正装具を手術可能になるまで繰り返し行う保存的治療も行われている。

## 5. 予後

症例により差が大きい。軽度な症例では体幹の変形が主症状であり、悪化症例では成人後に背部の疼痛や手術における脊柱固定状態により運動制限や就業制限などが必要になるものもある。高度な胸郭変形が生じた症例では、肺活量が減少し、拘束性喚起障害により慢性呼吸不全状態に陥り、体重減少、などから体力低下の状態から死亡する場合もある。生命予後は呼吸機能がどれだけ維持できるかで決まることが多く、たとえ重症な状態にはならなかったとしても、生活における行動制限や就業不可などの状態になりQOLの観点からみれば決して満足のいく状態にはならない症例も少なくない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

10歳以下の小児において、およそ2000人以下

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子の要素も報告されているが、原因や発病のメカニズムは明らかでない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(VEPTREなどの成長温存手術があるが、十分に確立されていない。)

#### 4. 長期の療養

必要(未治療では胸郭変形と脊柱変形が悪化し、呼吸不全に陥り、最終的には人工呼吸管理を必要とする。手術治療では半年に一度の追加手術が必要であり、成長終了まで長期の加療、療養を要する病態となる)

#### 5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「平成23年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)事業実績報告書」

研究代表者 国家公務員共済組合連合会名城病院 院長補佐、脊椎脊髄センター長 川上紀明

## <診断基準>

年齢と変形の程度からみた基準—肋骨異常を伴う先天性(後)側弯症

画像診断にて先天性脊椎奇形と肋骨異常を合併し、下記の項目にあてはまるもの

ここで言う肋骨異常とは、胸郭不全に関与すると判断される肋骨の形態、あるいは数的、または量的な異常として定義する。

### 1. 0-2歳未満

- 立位(座位)X線写真で側弯が85度以上ある症例:(経過観察なしで唯一診断可能)
- 側弯が45度~85度の症例:年間10度以上の進行が認められた症例(原則として比較は立位か座位で測定)
- 側弯が45度以下の症例(下記の条件が必要、但しすべてを含む必要はない):
  - ① NPPV(Noninvasive Positive Pressure Ventilation:非侵襲的陽圧換気)が必要で、下記のうち少なくとも二項目の特徴を有する胸郭形態異常がある
    - ✓ 胸郭形態異常で両側 rib-vertebral angle が90度以上
    - ✓ 第5胸椎での横径が第12胸椎での胸郭横径の50%以下の胸郭形態異常
    - ✓ 胸郭変形の中で Jeune 症候群と呼ばれるもの、または SAL が70%以下の胸郭形態異常
  - ② 年間20度以上の悪化が認められた症例

### 2. 2歳以上~6歳未満

- 少なくとも立位(または座位)X線写真で側弯が85度以上ある症例:
  - ✓ 年間10度以上の側弯悪化が認められる症例
- 側弯が45度~85度の症例:
  - ✓ 立位(または座位)X線写真で年間10度以上の進行が認められ、かつ SAL が70%以下の症例
  - ✓ 上記以下の側弯でも NPPV が必要な症例

### 3. 6歳以上(10歳以下)

- 少なくとも立位(座位)X線写真で側弯が85度以上ある症例:
  - ✓ 年間10度以上の側弯悪化が認められる
- 立位(座位)X線写真で側弯が45~85度の症例:
  - ✓ 少なくとも6ヶ月以上の保存的治療(ギプスや装具治療)でも5度以上の悪化が認められる

## <重症度分類>

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 274 骨形成不全症

### ○ 概要

#### 1. 概要

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)は、全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。発生頻度は約2～3万人に1人とされている。2010年版の骨系統疾患国際分類では、Sillence(Ann N Y Acad Sci 1988)による1型(非変形型)、2型(周産期致死型)、3型(変形進行型)、4型(中等症型)に加えて、骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う型(5型)、その他の型、に分類されている。

#### 2. 原因

骨形成不全症の90%以上の症例では、結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異(*COL1A1*,*COL1A2*)により、質的あるいは量的異常が原因で発症するとされているが、I型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在する。近年それらの遺伝子異常が続々見つかり、*FKBP10*, *LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*, *SERPINH1*, *SERPINF1*, *BMP1*などの異常が報告されている。遺伝形式は、常染色体優性遺伝のものと常染色体劣性遺伝のものがある。

#### 3. 症状

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。

臨床症状は易骨折性、骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、歯牙(象牙質)形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などである。中でも骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁(大動脈弁、僧帽弁に多い)の異常による心不全が年長期以降に生じることが多い。

骨脆弱性のために運動発達が遅延する。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関連した悪化が知られるため、生涯に渡る管理・治療が必要である。

#### 4. 治療法

内科的治療と外科的治療に大きく分けられる。

##### (1) 内科的治療

骨折頻度の減少を目的としてビスフォスフォネート製剤投与が行われる。骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加、骨痛の改善、脊体の圧迫骨折の改善などの効果も得られている。小児ではビスフォスフォネート製剤としてパミドロネートの周期的静脈内投与が行われ、2014年から日本において保険適用となった。年長児や成人では、経口のビスフォスフォネート製剤が有効であり、近年海外より、テリパラチドの有効性も示されている。

##### (2) 外科的治療

骨折した際に観血的骨整復術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髓内

釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる。

これら以外に、歯牙(象牙質)形成不全およびこれに伴う咬合異常に対する歯科的管理、難聴に対する内科的・外科的治療、心臓弁の異常による心機能低下に対する内科的・外科的治療、などが行われる。

## 5. 予後

前述のとおり臨床像が多様なため予後も症例によってさまざまである。Shapiro(J Pediatr Orthop 1985)による報告では、出生前・出生時に多発骨折があり、四肢に変形・短縮があるとほぼ全例死亡、出生前・時の骨折があり、四肢に短縮・変形がないと約 6 割が車いす生活、出生時までには骨折がなく歩行開始前に初回骨折があると、3 分の 1 が車いす生活、歩行開始後に初回骨折では全例歩行可とされている。しかし、この報告以降治療法の進歩がある一方、個々の患者の機能は徐々に低下するため、画一的な予後予測は困難である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 6000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療はなし)
4. 長期の療養  
必要(中等症から重症患者では、運動制限が一生続き、長期の療養が必要である。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale(mRS)、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大藪 恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### 骨形成不全症の診断基準

##### A 症状

1. 骨脆弱性症状(易骨折性や進行性の骨変形など)
2. 成長障害
3. 青色強膜
4. 歯牙(象牙質)形成不全
5. 難聴
6. 家族歴あり
7. 小児期に骨折歴あり

##### B 検査所見(骨レントゲン)

1. 長管骨の変形を伴う骨折および変形
2. 変形を伴う細い長管骨および変形
3. 頭蓋骨の Wormian bone(頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨)
4. 椎骨圧迫骨折
5. 骨密度低下

##### 診断のための参考基準

脆弱性骨折、易骨折性:軽微な外力での骨折、2回以上の骨折歴

成長障害:-2SD 以下の低身長

歯牙形成不全:色調異常(光沢のない灰色の歯)、象牙質の損傷

難聴:30デシベル以上の低下(小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度)

骨密度低下:YAM 値または小児期の場合には同年齢の基準値の 80%未満

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・虐待児症候群
- ・原発性骨粗鬆症
- ・低フォスファターゼ症
- ・多骨性線維性骨異形成症
- ・Ehlers Danlos 症候群

#### D 遺伝学的検査

1. *COL1A1*、*COL1A2*、*IFITM5*、*SERPINF1*、*CRTAP*、*LEPRE1*、*PPIB*、*SERPINH1*、*FKBP10*、*SP7*、*BMP1*、*TMEN38B*、*WNT1* 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目以上+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの  
または

Aのうち4項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たしたもの

## <重症度分類>

○modified Rankin Scale (mRS)、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 275 タナトフォリック骨異形成症

### ○ 概要

#### 1. 概要

タナトフォリック骨異形成症 thanatophoric dysplasia は 1967 年に Maroteaux らが独立した疾患として報告した。”thanatophoric”とは death bearing (致死性)を意味するギリシヤ語である。主な特徴は長管骨(特に上腕骨と大腿骨)の著明な短縮である。線維芽細胞増殖因子3遺伝子の点突然変異が原因で発症することが判明している。そのX線所見から大腿骨が彎曲(受話器用変形)し、頭蓋骨の変形のない1型と、大腿骨の彎曲は少なく、頭蓋骨がクローバー葉様に変形した2型に分類される。いずれにおいても肋骨の短縮による胸郭低形成で、ベル状胸郭となり、重度の呼吸障害を来す。また巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的低位形成である。

#### 2. 原因

疾患の原因は線維芽細胞増殖因子3遺伝子の点突然変異による。1型では 複数の遺伝子変異の集中部位が報告され、アミノ酸の置換(Arg248Cys、Ser249Cys、Gly370Cys、Ser371Cys、Tyr373Cys)や、終止コドンのアミノ酸への置換(stop807Gly、stop807Arg、stop807Cys)などを引き起こす。日本人 では Arg248Cys が1型の約 60～70%にみられ最も多く、次いで Try373Cys が 20～30%に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出 されないものが、～10%程度存在する。2型については全例で Lys650Glu 変異が検出されている。

#### 3. 症状

児は著明な四肢長管骨の短縮を認め、これは特に近位肢節に著しい。頭蓋骨は巨頭を示し、前頭部突出と鼻根部の陥凹が顕著である。胸郭は低位形成でこれによる呼吸不全症状を示す。また腹部膨満と相対的な皮膚過剰による四肢皮膚の皺壁などが特徴である。

本疾患は妊娠期間中にその可能性を疑われることも多く、胎児の段階では妊娠 16～18 週といった妊娠中期から著明な四肢短縮を示す。妊娠 20 週の後半からはほとんど大腿骨の伸長はみられず、妊娠 30 週頃からは羊水過多を伴うことが多い。これらの所見があれば本疾患が疑われ、先端的な医療としては羊水細胞を用いた FGFR3 遺伝子の変異を検出することで確定診断が可能である。ただし、遺伝子診断では本疾患であれば診断は確定するが、他の骨系統疾患の場合には 診断は不明のままである。そこで近年は胎児の 3 次元ヘリカル CT の実施により確定診断にかなり迫ることができるようになり、他の骨系統疾患も含めて診断に迫ることが可能であることから、実施される頻度が増えてきている。ただしレントゲン被曝の問題があることから適応には慎重である必要がある。胎児は児頭が大きいことから、分娩予定日前後になると児頭骨盤不適合から経膈分娩が困難になりやすい。

出生後は呼吸不全のため、呼吸管理を行わない限り、早期に死亡することが多い。呼吸管理を行った場合には、長期生存した例が報告されているが、こうした周産期の積極的な治療に関しては、生命倫理の点からは議論のあるところであるが、現実の対応としては個別の状況での判断が一般的ではないかと思われる。胸郭低位形成に伴う重症の呼吸障害がみられ、死亡の原因となる。

出生後のレントゲン診断では顔面と頭蓋底の低形成、大きな頭蓋冠と側頭部の膨隆、前頭部突出が特徴である。肋骨の短縮により胸郭は著しく低形成で、ベル型となる。肋骨も含め長管骨は著しく弯曲しており、特に大腿骨は、正面像で電話の受話器様の変形を示す特徴的な所見である。また長管骨の骨幹端は拡大し、いわゆる杯状変形や棘状変形という所見をみる。脊椎は扁平化し、正面像では逆U字型やH字型を呈するが、椎間腔は保たれる。鎖骨は高位で、肩甲骨は低形成である。骨盤は腸骨翼の垂直方向の低形成により方形化を示し、臼蓋は水平化、坐骨切痕の短縮がみられる。

なお、2型では頭蓋の変形がより著明でいわゆるクローバー葉様頭蓋を示す。これは1型よりも側頭部がより顕著に膨隆していることによる所見である。また大腿骨の短縮の程度は1型よりは軽度で、弯曲は認めないか軽度である。ただし1型でもクローバー葉様変形を認めることもあり、明確に区別できないケースもある。

#### 4. 治療法

根治的な治療はなく、対症療法を行う。

#### 5. 予後

出生後すぐに死亡する（周産期死亡）ことが多いが、呼吸管理を行えば、長期生存した例も報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(FGFR3 遺伝子変異により発症することは判明している)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(人工呼吸)

#### 4. 長期の療養

必要(寝たきりで会話等もまったくできない)

#### 5. 診断基準

あり(一般に日本整形外科学会編 骨系統疾患マニュアルを参照)

#### 6. 重症度分類

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

### ○ 情報提供元

「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班」 研究代表者 兵庫医科大学 教授 澤井英明

「胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究班」 研究代表者 兵庫医科大学 教授 澤井英明

## <診断基準>

本診断基準によりタナトフォリック骨異形成症 1 型または 2 型の診断を確定する。それぞれの項目については下の解説を参照すること。

### A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮
- 2) 著明な胸郭低形成による呼吸障害
- 3) 巨大頭蓋(または相対的的巨大頭蓋)

### B. 出生時の単純エックス線画像所見(正面・側面)

- 1) 四肢(特に大腿骨と上腕骨)長管骨の著明な短縮と特有の骨幹端変形
- 2) 肋骨の短縮による胸郭低形成
- 3) 巨大頭蓋(または相対的的巨大頭蓋)と頭蓋底短縮
- 4) 著明な椎体の扁平化
- 5) 方形骨盤(腸骨の低形成)

### C. 遺伝子検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) 遺伝子のアミノ酸変異を生じる点突然変異

### D. 診断の確定

次の1)と2)の両方を満たせば診断が確定する。また1)は満たすが、2)は満たさないまたは明確ではない場合は、1)と3)の両方を満たせば診断が確定する。

- 1) 「A. 症状」の項目1)～3)のすべてを満たすこと。
- 2) 「B. 出生時の単純エックス線画像所見」の項目1)～5)のすべてを満たすこと。
- 3) 「C. 遺伝子検査」でいずれかの変異が同定されること。

## <解説>

### A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮は、特に近位肢節(大腿骨や上腕骨)にみられ、低身長となるが、体幹の短縮は軽度またはほぼ正常である。骨の短縮に対して、軟部組織は正常に発育するため、四肢で長軸と直角方向に皮膚の皺襞が生じる。
- 2) 著明な胸郭低形成により呼吸障害や腹部膨隆を示す。胎児期には嚥下困難による羊水過多がほぼ必発で、しばしば胎児水腫を呈する。多くは出生直後から呼吸管理が必要で、呼吸管理を行わない場合は、呼吸不全により新生児死亡に至ることが多い。

- 3) 巨大頭蓋は頭蓋冠の巨大化によるもので、顔面中央部は比較的低位形成となり、前頭部突出や鼻根部陥凹(鞍鼻)と中央部の平坦な顔貌を示す。なお、相対的的巨大頭蓋(relative macrocephaly)とは実際には頭蓋の大きさは標準値と変わらないか軽度の拡大であるが、胸郭低位形成、四肢の長管骨の著明な短縮と椎体の扁平化により生じた低身長など、四肢体幹が小さくなるため、頭蓋が相対的に大きく見えることを意味する。
- 4) その他の症状としては筋緊張の低下、大泉門開大、眼球突出などがある。短管骨も短縮するので短指趾症となり、三尖手(trident hand)を示すこともある。また、加齢により皮膚の黒色表皮腫が出現することが多い。

## B. 出生時の単純エックス線画像所見(正面・側面)

エックス線画像では骨格異常の全体パターンの認識が重要であり、上記の個々の所見の同定にあたっては、診断経験の豊富な医師の読影意見や成書の図譜等を参照し、異常所見を診断することが必須である。なお、これらのエックス線画像所見の診断は出生時(出生後満 28 日未満の新生児期)に撮影された画像を対象とする。

- 1) 四肢(特に大腿骨と上腕骨)長管骨は著明な短縮を示す。しかし四肢長管骨の短縮の程度を客観的に評価するための出生後の身体計測やエックス線の計測値は報告されていない。ひとつの指標としては出生前の超音波検査の胎児大腿骨長(femur length: FL)計測値で、少なくとも妊娠 22 週以降 28 週未満では 4SD 以上、妊娠 28 週以降は 6SD 以上の短縮がみられる。出生後の身体計測やエックス線の計測においてもこれらの値を指標としうる。  
また、特有の骨幹端変形があり、長管骨の骨幹端は軽度不整と骨幹方向への杯状陥凹(cupping)、軽度拡大(flaring または splaying)を示し、骨幹端縁は角状突起様(spur)となる。これらの所見により近位端骨幹端には骨透亮像を認める。1 型では大腿骨の彎曲が著明で電話受話器様変形(French telephone receiver femur)を示す。2 型では大腿骨は直状で短縮の程度は 1 型よりやや軽度のことが多く、彎曲は認めないかきわめて軽度である。
- 2) 肋骨の短縮により胸郭は低位形成となりベル状胸郭となる。
- 3) 巨大頭蓋と頭蓋底短縮のために、前頭部が突出し、顔面中央部は比較的低位形成である。2 型では側頭部の膨隆により頭蓋骨のクローバー葉様変形(cloverleaf skull)を認めることが多いが、これは 1 型でも認めることがあり、また 2 型でも認めないことがあるので、1 型と 2 型の確定には大腿骨の所見が優先される。また、大後頭孔の狭窄による脳幹圧迫症状を呈することが多い。
- 4) 著明な椎体の扁平化により椎間腔は拡大し、椎体は正面像では H 字または U 字型を示し、側面像では前縁がやや丸みを帯びる。正面像での腰椎椎弓根間距離の狭小化は診断のための客観的な指標であるが、在胎週の早い例では目立たないこともある。
- 5) 方形骨盤(腸骨の低位形成)は骨盤骨の所見として重要である。腸骨は低位形成で垂直方向に短縮し、横径は相対的に拡大する。腸骨翼は正常の扇型を示さず方型である。坐骨切痕は狭く短縮し、臼蓋は水平化している。Y 軟骨部分の陥凹骨突起と組み合わせは三尖臼蓋として観察される。

## C. 遺伝子検査

遺伝子検査は確定診断としての意義が大きい。

- 1) 1 型: 線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) 遺伝子の点突然変異によりアミノ酸の置換や終止コドンへの置換が生じることが原因である。アミノ酸の置換 (c.742C>T ⇒ Arg248Cys、c.746C>G ⇒ Ser249Cys、c.1108G>T ⇒ Gly370Cys、c.1111A>T ⇒ Ser371Cys、c.1118A>G ⇒ Tyr373Cys、c.1949A>T ⇒ Lys650Met) や、終止コドンのアミノ酸への置換 (c.2419T>G ⇒ stop807Gly、c.2419T>C または c.2419T>A ⇒ stop807Arg、c.2421A>T または c.2421A>C ⇒ stop807Cys、c.2420G>T ⇒ stop807Leu、c.2421A>G ⇒ stop807Trp) などが報告されている。日本人では Arg248Cys が 1 型の約 60~70% にみられ最も多く、次いで Tyr373Cys が 20~30% に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出されないものが、~10% 程度存在する。
- 2) 2 型: 全例で FGFR3 遺伝子の c.1948A>G ⇒ Lys650Glu 変異が報告されている。
- 3) 遺伝子変異については新たな変異が報告される可能性があるため、必ずしも前項の変異に限定されるものではないが、アミノ酸変異を伴わない遺伝子変異では疾患原因とはならない。こうした遺伝子変異の情報についてはウェブ上の GeneReviews® (米国 NCBI のサイト <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> の中のデータベース) などの記載を参考にする。
- 4) 理論上は常染色体優性遺伝形式をとるが、出生後の新生児期から乳幼児期に死亡することが多く、ほとんどは妊孕性のある年齢に至らないことや、その年齢に至ったとしても妊孕性は期待できないことから、実際の発症は全例が新生突然変異である。従って発症頻度は出生児 (死産を含む) の 1/20,000~1/50,000 程度と稀である。

### <重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 276 軟骨無形成症

### ○ 概要

#### 1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ 2 万出生に 1 人の割合で発生する。特徴的な身体所見と X 線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約 130 cm、女性で約 125 cm と低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

#### 2. 原因

原因遺伝子は染色体領域 4p16.3 に存在する FGFR3 (線維芽細胞増殖因子受容体 3) である。遺伝様式は常染色体優性遺伝であるが、約 90% 以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の 95% に FGFR3 の G380R 点変異 (380 番目のグリシンがアルギニンに置換される変異) をみとめる。FGFR3 の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域 (チロシンキナーゼドメインを含む) の 3 つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じ FGFR3 のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異 (N540K 点変異が代表的) では軟骨低形成症となる。FGFR3 のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型 FGFR3 は受容体シグナルが恒常的に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され内軟骨性骨化の異常をきたし長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

#### 3. 症状

出生時から四肢短縮をみとめるが、出生身長はさほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約 130cm、女性で約 125cm である。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期 (3 歳頃まで) に問題になるのは、大孔狭窄および頭蓋底の低形成による症状である。大孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頸部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も 2 歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約 90% で 2 歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30~40% で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側彎や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

#### 4. 治療法

本質的な治療はない。大孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をていしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しては成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などがおこなわれる。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術(椎弓形成術や固定術)がおこなわれる。

#### 5. 予後

積極的な医学的評価をおこなわない場合は乳幼児期に約2~5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12歳で5%、20歳から60歳までの成人で17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

#### ○要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

全国で6000人(発生頻度から推定)

##### 2. 発病の機構

不明(患者の90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(現在のところ有効な治療法はない。)

##### 4. 長期の療養

必要(脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。)

##### 5. 診断基準

あり(日本小児内分泌学会によるもの)

##### 6. 重症度分類

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

#### ○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

## <診断基準>

Definite を対象とする

### 軟骨無形成症の診断基準

#### A 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長  
( $-3SD$  以下の低身長、指極/身長 $<0.96$  の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) :頭囲 $>+1SD$
3. 三尖手(手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指)

#### B 検査所見

##### 単純 X 線検査

1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形(カップリング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い(腓骨長/脛骨長 $>1.1$ 、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難)
2. 脊椎(正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化(椎弓根間距離  $L4/L1<1.0$ )(乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹
3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様
4. 頭部(正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成
5. 手(正面) 三尖手、管状骨は太く短い

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

#### D 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 型(FGFR3)遺伝子の G380R 変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 3 項目+、Bのうち 5 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したものまたは、

Probable、Possible のうち D を満たしたもの

Probable: Aのうち 2 項目以上+、Bのうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち 2 項目以上+Bのうち 2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

## <重症度分類>

脊髄管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0 まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
—	
1 症候はあっても明らかな障害はない： — 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2 軽度の障害： — 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3 中等度の障害： — 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4 中等度から重度の障害： — 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5 重度の障害： — 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6 死亡	
—	

日本脳卒中学会版

## 呼吸 (R)

### 0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 277 リンパ管腫症/ゴーハム病

### ○ 概要

#### 1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部(肺、縦隔、心臓)、腹部(腹腔内、脾臓)、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症するが先天性と考えられている。症状や予後は様々であるが、胸部に病変を認める場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられ、現時点では1つの疾患としてとらえられている。病理学的には不規則に拡張したリンパ管が同定されるが、内皮細胞の MIB-1 は陰性で腫瘍性の増殖は無い。また鑑別上問題となるリンパ管奇形(リンパ管腫)は多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はなく、一方でリンパ管腫症は多発性・びまん性(多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど)である。なおリンパ管腫症/ゴーハム病は、びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

#### 2. 原因

原因は不明である。遺伝性は認められていない。

#### 3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

- a) 胸水(胸腔内に液体が貯留)、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純エックス線写真、CT で(両側肺に)びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。
- b) 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純 X 線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性骨溶解病変などを認める。
- c) 腹水(腹腔内に液体が貯留)や脾臓内および他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫(リンパ管奇形)病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常(フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇)なども起こす。

#### 4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、インターフェロン $\alpha$ 、プロプラノロール、化学療法(ビンクリスチン)などが試されるが治療効果は限られる。

## 5. 予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人(研究班全国調査より推定)

#### 2. 発病の機構

不明(リンパ管の発生異常と考えられている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療はなく、対症療法が主である)

#### 4. 長期の療養

必要(治癒しないため、永続的な診療が必要である)

#### 5. 診断基準

あり(学会で承認された診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教 小関道夫

## <リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類 リンパ管腫症/ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

#### (1)主要所見

- a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)
- b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留
- c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留

#### (2)病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

### 特記事項

・除外疾患:リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患。(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。)

・リンパ管奇形(リンパ管腫)が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

## <重症度分類>

### リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

### 日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)

### ○ 概要

#### 1. 概要

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は顔面・口腔・咽喉頭・頸部に先天性に発症する巨大腫瘍性のリンパ管形成異常であり、ゴーハム病(リンパ管腫症)とは異なる。リンパ管奇形(リンパ管腫)は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者の QOL は著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。

なかでも頸部顔面巨大病変は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難となることから、他部位の病変とは別の疾患概念を有する。病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、完治はほぼ不可能で、出生直後から生涯にわたる長期療養を必要とする。

#### 2. 原因

胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。

#### 3. 症状

ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し(いわゆる限局性リンパ管腫)、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

#### 4. 治療法

呼吸困難、摂食障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法には OK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等が用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告があり、プロプラノロール、mTOR 阻害剤、サリドマイド等が国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

## 5. 予後

頸部顔面の巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療に抵抗性で持続的機能的障害(呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、など)のみならず整容面(高度醜状)からも大きな障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 600 人
2. 発病の機構  
不明 (遺伝性はなく、リンパ管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養効果的治療はない  
必要 (療養は多くの場合出生直後から長期に渡る)
5. 診断基準  
あり (研究班作成、学会の承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
  - ①～④のいずれかを満たすものを対象とする。
  - ①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上
  - ②聴覚障害: 高度難聴以上
  - ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
  - ④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

### ○ 情報提供元

平成 26 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」  
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文  
平成 21-23 年度「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」、平成 26 年度「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班」、平成 26 年度「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」研究分担者  
慶應義塾大学 小児外科 講師 藤野明浩)

## <診断基準>

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ①巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認め、かつ5の(a)または(b)または(c)を満たす病変。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

#### 1. 理学的所見

頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

#### 2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。

#### 3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

#### 4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞)等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対処から除外。

#### 5. 補助所見

##### (a) 理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

## <重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

### 感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)

### ○ 概要

#### 1. 概要

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は、頸部・口腔・咽頭の全領域にびまん性連続性に発症する巨大腫瘍性の静脈形成異常である。

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管腫・脈管奇形の国際学会であるISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱するISSVA分類では、「静脈奇形」に統一されている。単一組織内で辺縁明瞭に局限するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは血液凝固異常や心不全に至る。

なかでも頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い血液凝固異常や心不全、致死性的出血などをきたすことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

静脈奇形の治療法としては主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は致死的大量出血につながり、硬化療法は治療効果が限定的かつ一時的で悪化につながる場合もある。巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

#### 2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

#### 3. 症状

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には腫瘤形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

#### 4. 治療法

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。

血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。硬化療法は多数回の治療を要し、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では、硬化剤が頸静脈などを介して急速に大循環に流出するため治療効果が限定的かつ一時的で、むしろ悪化や心停止などにつながる場合もある。

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)での完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は術中止血困難でかつ慢性的血液凝固障害が播種性血管内凝固症候群(DIC)に移行するため、術中術後出血ともに致命的となる。

## 5. 予後

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行する。呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状などの重大な機能障害が進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となることなどから、社会的自立が困難となる。硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約200人
2. 発病の機構  
不明(脈管の発生異常と考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

### ○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」  
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

## <診断基準>

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

#### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ②巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)診断基準

画像検査上、頸部・口腔・咽頭のすべての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

#### 1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT 検査のいずれかで、頸部・口腔・咽頭のすべての領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。

#### 2. 理学的所見

腫瘍状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

#### 3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

## <重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

### 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)

### ○ 概要

#### 1. 概要

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部または四肢のうち一肢の広範囲に発症する巨大腫瘍性の動静脈形成異常である。

動静脈奇形(AVM)は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に動静脈短絡(シャント)を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。単一組織内で辺縁明瞭に局限するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは心不全に至る。

なかでも頸部顔面巨大動静脈奇形(頸部顔面の広範囲にわたる動静脈奇形)は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、四肢巨大動静脈奇形(一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形)は、重度の持続的疼痛、患肢の虚血壊死、四肢機能不全などをきたす。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合っ治療困難であり、進行に伴い心不全、致死性的出血などをきたすことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

治療法としては主に外科的切除と血管内治療(塞栓術、硬化療法)が選択されるが、巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)では病変の再発進行が早く、治療効果は一時的となり、むしろ悪化にいたる場合もある。四肢の小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険性があり、完治は不可能である。頸部顔面巨大動静脈奇形は切断不能であることは自明であり、広範囲切除は致死性的出血や顔面・鼻腔・口腔・頸部の重要機能の喪失につながりうるため、これも完治は不可能である。巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

なお脳・脊髄といった中枢神経系が主体の動静脈奇形はそれ以外の部位とは診断・経過・治療法が異なり、指定難病としては頸部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

#### 2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

#### 3. 症状

動静脈奇形は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、幼小児期ではシャント血流が少なく、成人期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。その進行度合いについては以下のSchöbinger病期分類が一般的に使用されている。初期(Stage I)では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度である。Stage IIでは腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。Stage IIIでは、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛などが現れる。巨大動静脈奇形では動静脈

シャント血流増加にともなう右心負荷増大により心不全を呈する(Stage IV)。

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)においては疼痛、感染、出血、皮膚・骨・軟部組織の潰瘍壊死などが難治性に進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となる。

頸部・舌・口腔病変では気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では、摂食・嚥下困難、顔面骨・上顎・下顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至る。耳部病変では拍動音自覚が常時持続し、外耳道閉塞、中耳炎、内耳破壊などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

四肢では盗血現象などにより手指(足趾)のチアノーゼ、知覚障害、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、壊死が多部位よりも難治性に進行する。患肢の変形、萎縮、骨融解などにより、運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部にいたる場合には勃起障害などによる生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

#### 4. 治療法

保存的治療として血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、四肢巨大動静脈奇形では進行をわずかに遅らせる効果にとどまり、頸部顔面巨大動静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・閉瞼などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものには血管内治療(塞栓術・硬化療法)と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。塞栓術・硬化療法は多数回の治療を要し、巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)では残存病変の進行悪化が早いため、効果は一時的・限定的である。

切除手術は、限局性病変で術後の整容・機能障害が問題視されない部位には良い適応となるが、頸部顔面巨大動静脈奇形での切除手術は大量出血などによる致命的危険性を伴い、顔面神経麻痺や高度醜状などの後遺症をとめない、良好な結果は得られない。四肢巨大動静脈奇形での切除手術は主要神経・血管の合併切除が不可避であり機能障害がほぼ必発である。四肢小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致命的大量出血の危険があり、完治は不可能である。また病状の進行が軽度の早期症例では四肢機能が温存されているため、患肢切断術はかえってADL(日常生活動作)を損なうため適応外となる。皮膚潰瘍に対しては有効な治療が少なく難治性・易再発性で、指(趾)壊死は壊死部直近の切断術を行ってもさらに進行し、より中枢での切断を余儀なくされる。

#### 5. 予後

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行す

る。視覚・呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状・四肢運動などの重大な機能障害が進行し、動脈性出血や心不全は致死的となることなどから、社会的自立が困難となる。塞栓術・硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 700 人
2. 発病の機構  
不明(脈管の発生異常と考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(塞栓術・硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

#### ○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」  
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

## <診断基準>

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ②巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)診断基準

頸部顔面または四肢に画像検査上病変を確認することは必須である。2の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、1あるいは3を加えて診断される。

巨大の定義は、頸部顔面においては患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

1. 理学的所見  
血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する。
2. 画像検査所見  
超音波検査、MRI検査、CT検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。頸部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。
3. 病理所見  
明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の中間的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

## <重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 281 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行または集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱する ISSVA 分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形(瘻)、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形(静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形)を主とするものをクリッペル・トレノネー症候群、高流速病変(動静脈奇形)を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区別することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

#### 2. 原因

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的(先天的)要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

### 3. 症状

四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁にきたす。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下をきたし、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致命的な病態に至りやすい。

### 4. 治療法

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)が行なわれるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術、レーザー照射などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

### 5. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が一肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致命的となる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 3000 人
2. 発病の機構  
不明(脈管の発生異常と考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(硬化療法、塞栓術、切除術、骨端線成長抑制術、骨延長術などが行われることがあるが、多くの症例で根本的治療はなく、対症療法が主である)
4. 長期の療養  
必要(完治しないため、永続的な診療が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成。日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認。)
6. 重症度分類
  - ①、②のいずれかを満たすものを対象とする。
  - ①modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3以上
  - ②出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

#### ○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」  
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

## <診断基準>

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

#### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ③クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

#### 必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形
2. 混合型脈管奇形の同肢または対側肢の骨軟部組織の片側肥大症
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像または病理)上不明であるものは除外
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外

#### 参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

#### 1. 画像検査所見

超音波検査、MRI検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影CTのいずれかで、

拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

## 2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

## 3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

## 7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認め、かつ5の(a)または(b)または(c)を満たす病変。

### 1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

### 2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

### 3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

### 4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること。

### 5. 補助所見

#### (a) 理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

#### (b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

#### (c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

## 8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼ばれている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの。

## <重症度分類>

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとみにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

## 日本脳卒中学会版

②以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

### 感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える

3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 282 先天性赤血球形成異常性貧血

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性赤血球形成異常性貧血(Congenital dyserythropoietic anemia CDA)は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。

#### 2. 原因

I型からIII型の3病型に分類される。いずれの型においても家族性と孤発性の両者が報告されている。I型は西欧から中近東に多くみられ、2002年に責任遺伝子CDAN1が同定された。II型はCDAの中で最も頻度が高く、2009年に責任遺伝子SEC23Bが同定された。III型は稀な病型で、2013年に責任遺伝子KIF23が同定された。そのほかに亜型とされるものがあり、KLF1異常とGATA1異常を有する例が報告されている。

#### 3. 症状

(1)慢性の貧血症状:蒼白、哺乳力の低下など(2)黄疸(3)体重増加不良

#### 4. 治療法

従来、赤血球輸血療法、脾摘などが行われてきたが、いまだに一定の治療方針は示されていない。造血幹細胞移植が行われることもある。

#### 5. 予後

2006年に多賀らが行った全国調査で確認されたCDAの12例のうち5例が死亡しており(死亡時年齢 8ヶ月-15歳)、1例は肝硬変であったが、他はCDAと直接関連しない死因だった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が中心である)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度10g/dl以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

## <診断基準>

### 先天性赤血球産生異常性貧血(CDA)の診断基準

下記 a-i にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られた場合は CDA を疑い、骨髄穿刺と除外診断、遺伝子検査などを行い、診断確定する。表1に各病型の診断基準を、表2に鑑別すべき疾患を示す。

- a 黄疸がある、あるいは黄疸の既往がある
- b 重度あるいは遷延性新生児黄疸
- c 輸血歴、輸血依存性
- d 大球性貧血
- e 脾腫
- f 原因不明の慢性貧血の家族歴
- g 四肢、骨格奇形
- h 赤血球形態異常
- i 上記には該当しないが原因不明の貧血がある

表1 CDA各病型の診断基準

	Type I	Type II	Type III
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 CDAN1	20q11.2 SEC23B	15q21-25 KIF23
貧血の程度	軽度－中等度	軽度－重度	軽度－中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髄の赤芽球像			
光顕	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン橋	2核－多核の赤芽球 (10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
電顕	核膜の部分欠損 核質内への細胞質や 小器官の流入	細胞膜内周の二重膜 構造	核膜のスポンジ様構造 核膜の亀裂や凹凸
Ham 試験	陰性	陽性	陰性
抗 i 抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

表2 CDAと鑑別を要する疾患

先天性疾患

サラセミア  
不安定ヘモグロビン症  
遺伝性球状赤血球症  
ピルビン酸キナーゼ欠損症  
先天性骨髄異形成症候群

後天性疾患

ビタミン B12 欠乏症  
葉酸欠乏症  
鉄欠乏性貧血  
骨髄異形成症候群  
飲酒過剰  
急性骨髄性白血病  
再生不良性貧血  
パルボ B19 ウイルス感染  
AIDS  
マラリア  
肝疾患  
抗腫瘍剤投与後  
骨髄移植後

注)CDA の診断は高度な判断を伴うため、一施設で決定せず、学会の中央診断委員会などで討議した後に決定されるべきである。例えば日本小児血液・がん学会では先天性骨髄不全症例の病理中央診断(セントラルレビュー)を実施しているので活用可能である。

参考 URL [http://www.jspho.jp/disease\\_committee/aa\\_mds.html](http://www.jspho.jp/disease_committee/aa_mds.html)

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 283 後天性赤芽球癆

### ○ 概要

#### 1. 概要

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および骨髓赤芽球の著減を特徴とする症候群であり、病因は多様である。赤芽球癆の病型分類として大きく、先天性と後天性に分けられ、後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。

#### 2. 原因

後天性慢性赤芽球癆は病因を特定できない特発性と、基礎疾患を有する続発性に分類される。続発性には胸腺腫、大顆粒リンパ球性白血病や悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍、自己免疫疾患、薬剤性、固形腫瘍、ウイルス感染症、ABO 不適合同種造血幹細胞移植などがある。

#### 3. 症状

成人の場合、赤芽球癆と診断された時点で既に重症の貧血であることが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどである。

#### 4. 治療法

末梢血液学的検査および骨髓検査により赤芽球癆と診断されたら、被疑薬は中止ないし他の薬剤に変更する。貧血が高度で日常生活に支障を来しているときには赤血球輸血を考慮する。赤芽球癆と診断してから約1ヶ月間の経過観察を行い、その期間に病因診断を行う。赤芽球癆と診断してから1カ月が経過しても貧血が自然軽快せず、かつ基礎疾患の治療を行っても貧血が改善しない場合には、免疫抑制薬の使用を考慮する。使用される免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミドなどである。免疫抑制療法の目標は赤血球輸血依存の回避である。

#### 5. 予後

特発性造血障害調査研究班による疫学調査によれば、特発性赤芽球癆の予測10年生存率は95%、胸腺腫関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は約12年、大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の予測10年生存率は86%である。主な死因は感染症と臓器不全である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

年間新規患者発生率:0.3 人/100 万人

2. 発病の機構

不明(発症メカニズムとして、遺伝子異常、ウイルス、自己傷害性リンパ球あるいは特異的抗体による自己免疫機序などが推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治可能な治療法は確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(治療奏効例においては寛解維持療法の継続が、治療不応例においては赤血球輸血が必要)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

自己免疫性溶血性貧血の重症度分類を用いて Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行ってヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

日本血液学会

## <診断基準>

### 特発性後天性赤芽球癆の診断基準

1) 臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症として Diamond-Blackfan 貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型はすべての年齢に発症する。

2) 以下の検査所見を全て認める。

(1) 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満の貧血

(2) 網赤血球が1%未満

(3) 骨髄赤芽球が5%未満

3) 基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。

(1) 白血球数

(2) 血小板数

4) 1)～3)によって赤芽球癆と診断し、病歴と身体所見・検査所見によって先天性赤芽球癆および続発性赤芽球癆を除外する。

(1) 先天性(Diamond-Blackfan 貧血など)を除外できる。

(少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない)

(2) 薬剤性を除外できる(エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど)。

(3) ウイルス感染症(ヒトパルボウイルス B19、HIV などなど)を除外できる。

(4) 胸腺腫を除外できる。

(5) 骨髄異形成症候群・造血器腫瘍を除外できる。

(6) リンパ系腫瘍(慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など)を除外できる。

(7) 他の悪性腫瘍を除外できる。

(8) 膠原病・リウマチ性疾患を除外できる。

(9) 妊娠を除外できる。

### <重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

---

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満

stage5 最重症「薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満かつ鉄過剰による臓器障害あり」

---

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 284 ダイヤモンド・ブラックファン貧血

### ○ 概要

#### 1. 概要

赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症である。骨髄は赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。ほとんどが乳児期に発症し、約半数に種々の奇形や発育障害がみられる。悪性腫瘍の合併もみられる。

#### 2. 原因

リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられている。GATA1 転写因子の遺伝子変異以外は、これまで見つかっているダイヤモンド・ブラックファン貧血の原因となる遺伝子変異はすべてリボソームタンパク遺伝子の変異である。本邦では約半数にリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されている。

#### 3. 症状

新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに90%が発症する。貧血の症状としては、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛がある。約50%は種々の奇形や低身長を合併する。

#### 4. 治療法

輸血とステロイド療法が基本である。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある。

#### 5. 予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約40%ずつ存在しており、その副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない。また、ファンconi貧血より頻度は低いが、悪性疾患を合併しやすい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(原因遺伝子の同定にいたらない症例が存在する)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ステロイド不応性あるいは依存性症例に対する薬物療法は未確立)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班」  
研究代表者 弘前大学大学院医学研究科 教授 伊藤悦朗

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

## 遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班作成の診断基準

### A 診断基準

1. 1才未満発症である。
2. 大球性貧血(あるいは正球性貧血)で他の2系の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髓所見を有する。

### B 診断を支持する基準

#### 大支持基準

1. 古典的ダイヤモンド・ブラックファン貧血に見られた遺伝子変異を有する。
2. 家族歴を有する。

#### 小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)と還元型グルタチオン(eGSH)の高値
2. 古典的ダイヤモンド・ブラックファン貧血にみられる先天奇形を有する。(表1)
3. HbFの上昇。
4. 他の先天性骨髓不全症候群の証拠がない。

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Transient erythroblastopenia of childhood(TEC)、先天性角化不全症、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群

### D 遺伝学的検査

#### 1. 遺伝子の変異

*RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS29, RPL5, RPL11, RPL26, RPL27, RPL35A, GATA1*

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目をすべて満たす。

Probable: ①から③のいずれかを満たす。

- ① Aのうち3項目+Bのうち1つの大あるいは2つ小支持基準
- ② Aのうち2項目+Bのうち2つの大あるいは3つの小支持基準
- ③ 2つの大支持基準

表1. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、 内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、 橈骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頸部	短頸、翼状頸
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

---

<重症度分類>

Stage2 以上を対象とする。

表 2. 重症度分類(平成 26 年度作成)

stage 1	軽 症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage 2	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage 3	中等症	ステロイド依存性
stage 4	重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1 薬物療法とは、ステロイドの他サイクロスポリンなどを指す。

注2 ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0 ~10.0 g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注3 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに 2 ~ 8 週毎の輸血が必要なときを指す。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 285 ファンコニ貧血

### ○ 概要

#### 1. 概要

染色体の脆弱性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2) 骨髄異形成症候群や白血病への移行、3) 身体奇形、4) 固形がんの合併を来すことのある血液疾患である。

#### 2. 原因

DNA の修復に働く 16 のファンコニ貧血責任遺伝子がこれまでに同定されている。1 つを除いて常染色体劣性の遺伝形式をとるが、発病の機構は明らかではない。本邦では約 70%に遺伝子の変異が同定されている。

#### 3. 症状

皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症し、思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、成人期に頭頸部などの発癌リスクが増加する。

#### 4. 治療法

造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植が唯一治癒を期待できる治療である。固形がんの化学療法は困難であり、手術療法が主体となる。身体奇形は外科的手術を施行する。

#### 5. 予後

10 歳までに 80%以上、40 歳までに 90%以上の患者は、再生不良性貧血を発症する。思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、20 歳を超えると頭頸部などの発癌リスクが増加し予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明(定まった見解がなく検討中)
3. 効果的な治療方法  
未確立(造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて、Stage2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ファンconi貧血」

研究代表者 東海大学医学部基盤診療学系細胞移植再生医療科 准教授 矢部普正

## <診断基準>

### Fanconi 貧血の診断基準

#### A 症状

##### 1. 汎血球減少

国際ファンconi貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血:ヘモグロビン 10g/dl 未満

好中球数:1,000/ $\mu$ l 未満

血小板:100,000/ $\mu$ l 未満

##### 2. 皮膚の色素沈着

##### 3. 身体奇形: 何らかの身体奇形は約80%にみられるが、多様である。

上肢: 親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢: つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系: 小頭症、小顎症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺: 男性:性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性:性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼: 小眼球、斜視、乱視、白内障

耳: 難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎: 低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症

消化管: 食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻

心: 動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形

##### 4. 低身長: 半数以上は年齢相応身長の-2SD 以下である。

##### 5. 性腺機能不全

#### B 検査所見

##### 1. 染色体不安定性(染色体脆弱)を示し、マイトマイシン C などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、ピアソン症候群、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン症候群

#### D 遺伝学的検査

##### 1. ファンconi貧血遺伝子の変異(現時点で DNA の修復に働く以下の 16 のファンconi貧血責任遺伝子が報告されている)

*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCO (ERCC4)*

<診断のカテゴリー>

確定例:以下のいずれかを満たす場合を確定例とする。

(1)BとCを満たし、Aの1項目以上を満たす場合。

(2)Aの1項目以上を満たし、*FANCB*を除くDのいずれかをホモ接合体で証明、あるいは男性で*FANCB*の変異を証明された場合。

### <重症度分類>

後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて評価し、Stage2以上を対象とする。

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ $\mu$ l 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ l 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ $\mu$ l 未満 好中球 1,000/ $\mu$ l 未満 血小板 50,000/ $\mu$ l 未満
stage 4	重 症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ l 未満 好中球 500/ $\mu$ l 未満 血小板 20,000/ $\mu$ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ $\mu$ l 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ $\mu$ l 未満 血小板 20,000/ $\mu$ l 未満

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 286 遺伝性鉄芽球性貧血

### ○ 概要

#### 1. 概要

骨髄において、核の周囲に環状に鉄が沈着した赤芽球（環状鉄芽球）の出現を認める遺伝性貧血である。骨髄異形成症候群に代表される後天性鉄芽球性貧血との鑑別を必要とする。本邦においては赤血球におけるヘム合成の初発酵素である赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異により発症する例がほとんどである。この場合はX染色体連鎖性の遺伝形式をとり、男児にのみに発症する。

#### 2. 原因

赤血球における鉄代謝・ヘム合成にかかわる遺伝子の異常により鉄の利用が障害され、ミトコンドリアに鉄が沈着し発症する。これまでに複数の種類の遺伝子変異が報告されている。

#### 3. 症状

主たる症状は、顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛などの貧血症状である。原因遺伝子が赤血球以外の細胞の機能障害をもたらす場合は、神経症状、筋症状、肝障害、脾臓機能障害などの全身症状を伴うことがある。鉄利用障害・輸血などにより鉄過剰症を合併しやすく、その場合、心臓・肝臓・内分泌器官の機能障害が認められる。

#### 4. 治療法

赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血の場合は、本酵素の補酵素であるビタミン B6 の投与により、半数以上の症例で貧血の改善が認められるが、それ外の患者に対する治療法はない。世界的には数例で造血幹細胞移植が行われている。

#### 5. 予後

ビタミン B6 が有効でない重症患者は、長期にわたり輸血が必要となるため、予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(原因遺伝子が同定されているものもある)
3. 効果的な治療方法  
未確立(長期にわたり輸血が必要となる)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度10g/dl以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班」  
研究分担者 東北大学医学系研究科 教授 張替秀郎

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 遺伝性鉄芽球性貧血診断基準

#### A 症状

1. 貧血(男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl)
2. 神経・筋症状(一部の患者)
3. 腺外分泌障害(一部の患者)
4. 肝障害(一部の患者)
5. 心機能障害(一部の患者)

#### B 検査所見

1. 貧血(男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl)
2. 骨髓にて環状鉄芽球の出現(15%以上)
3. 血清鉄の上昇、UIBC の低下、血清フェリチンの上昇

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨髓異形成症候群、二次性鉄芽球性貧血(薬剤性、アルコール性など)、他の先天性貧血(サラセミアなど)

#### D 遺伝学的検査

1. 遺伝子の変異

*ALAS2*、*SLC25A38*、*PUS1*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC19A2*、*PUS1*、ミトコンドリア DNA

Definite: B の3項目を全て満たし、D のいずれかの異常を認める場合

Probable: 小児期に発症し、B の3項目を全て満たし、C の鑑別する疾患を除外し、家族歴を有する場合

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

---

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

---

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 287 エプスタイン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

エプスタイン症候群は、MYH9 遺伝子の異常による先天異常症候群のひとつで、巨大血小板性血小板減少症、顆粒球封入体、進行性腎炎(巣状糸球体硬化症)、感音性難聴、白内障をともなう常染色体優性遺伝疾患である。

#### 2. 原因

MYH9 遺伝子(22q13.1)のヘテロ接合性変異により発症する。

#### 3. 症状

軽度の出血症状。進行性の糸球体腎炎と高音域の感音性難聴。白内障はまれにみられる。

#### 4. 治療法

対症療法である。重篤な出血や手術には血小板輸血を考慮する。腎炎にはアンギオテンシン阻害が有効であるが、その発症をどこまで阻止できるかは以前不明である。腎炎についてはより有効な薬物適応、開発が望まれる。難聴に対しては人工内耳の適応がある。

#### 5. 予後

血小板減少は生涯不変であるが、腎機能障害(巣状糸球体硬化症)は進行性であり、学童期以降に出現することがあるため定期的経過観察が必要である。MYH9 遺伝子異常部位と腎機能障害の進展速度には明らかには相関がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 名
2. 発病の機構  
不明(MYH9 遺伝子の異常による)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみ:アンギオテンシン受容体拮抗薬)
4. 長期の療養  
必要(対象療法のみであるため)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
血小板減少は ITP の重症度分類で Stage II 以上、聴覚は高度難聴以上、腎は CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する調査」研究班(H24-難治等-一般-041)

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授 飯島一誠

<診断基準>

A 症状

1. 巨大血小板性血小板減少症
2. 進行性腎障害(FSGS)
3. 感音性難聴
4. 白内障

注：巨大血小板性血小板減少症は生下から認められるが、2, 3 に関しては 5 歳以降に発症する。

B 検査所見

1. 末梢血塗抹標本染色(myosin IIA 蛋白)
2. 遺伝子解析(MYH9 遺伝子)

最重症型 Epstein 症候群

MYH9 遺伝子 R702 変異、S96 変異

中等症 Epstein 症候群

MYH9 遺伝子 R1165 変異、D1424 変異、E1841K 変異、エクソン 24 変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1. 及び B の 2 項目を全て満たすもの

<重症度分類>

血小板減少はITPの重症度分類でStage II以上、聴覚は高度難聴以上、腎はCKD重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合を対象とする。

(血小板)

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数 ( $\times 10^4/\mu\ell$ )	臨床症状			
	無症状	皮下出血* <sup>1</sup>	粘膜出血* <sup>2</sup>	重症出血* <sup>3</sup>
5 ≤ <10	I	I	II	IV
2 ≤ <5	II	III	IV	V
<2	III	IV	IV	V

\*1 皮下出血:点状出血、紫斑、斑状出血

\*2 粘膜出血:歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

\*3 重症出血:生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

聴覚

- 0 正常 25dB 未満
- 1 軽度難聴 25dB 以上40dB 未満
- 2 中等度難聴 40dB 以上70dB 未満
- 3 高度難聴 70dB 以上90dB 未満
- 4 重度難聴 90dB 以上

※500 Hz、1000 Hz、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 288 自己免疫性出血病 XIII

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性出血病 XIII/13 は、血が固まる(凝固)ために必要なタンパク質の一つである凝固第 XIII/13 因子が、生まれつきではない(遺伝ではない)理由で著しく少なくなるため、血を止める(止血)ための血の固まり(止血栓)が弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血をする病気である。

#### 2. 原因

自分の凝固第 XIII/13 因子に結び付く抗体(自己抗体)が作られて第 XIII/13 因子が働かなくなること(インヒビター)や、第 XIII/13 因子とその自己抗体が合体したもの(免疫複合体)が迅速に除去されるために第 XIII/13 因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。何故、自己抗体ができるかは不明である。

#### 3. 症状

血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、aPTT などの凝固時間)の値はあまり異常ではないのにも拘らず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体の中のどの部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。

出血する部位によって様々な症状が合わさって起こる(合併症)可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

#### 4. 治療法

出血を止めるために濃縮第 XIII/13 因子製剤を注射することが必要である。ただし、「2. 原因」に書いた自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した第 XIII/13 因子が著しく早く効かなくなるため、それだけで出血を止めることは難しい。したがって、さらに免疫を弱める薬(免疫抑制薬)を注射して自己抗体を作らせないようにする必要がある。

#### 5. 予後

出血死後に検体が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約 2 割、発症後1年未満で治療中の症例が約 2 割、寛解中の症例が約 3 割である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
過去 1 年間に重症出血を 1 回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」  
研究代表者 山形大学医学部 ・ 教授 ・ 一瀬白帝

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 自己免疫性出血病 XIII/13 の診断基準

#### <疑い(疑診)>

以下の項目全てを満たす症例では、AHFXIII/13 を考慮すべきである:

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある
- (2) 先天性/遺伝性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症の家族歴が無い
- (3) とくに過去の止血負荷(手術や外傷、分娩等)に関係した出血症状の既往歴が無い
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い
- (5) 検査上、FXIII/13 に関するパラメーター(通常活性、抗原量が 50%以下)の異常がある

#### <暫定診断>

(6) 上記の(1)～(5)に加え、FXIII/13 インヒビターが存在する\*[標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験(37°Cで 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]

#### <確定診断>

(7) 上記の(1)～(5)に加え、抗 FXIII/13 自己抗体が存在する\*(イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)

\* ; 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので注意する

註 1; 第 XIII/13 因子を「FXIII/13」と略称する

註 2; 抗 FXIII/13 抗体による後天性自己免疫性出血病を「自己免疫性出血病 FXIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13; AHFXIII/13)」と略称する

## <参考>

### A 症状

AHXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、多様な合併する病態や病因機構(例えば、活性型第 XIII/13 因子[FXIII/13]に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性の自己抗体による除去亢進等)を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。

簡略版国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版(Bleeding Assessment Tool ver.2010)のような標準化出血質問票は、AHXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。

症例の半数は特発/本態性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

### B 検査所見

#### (1) 一般凝固検査

出血時間 - 殆どの症例では正常だが、基礎疾患によっては延長していることがある。

PTとaPTT - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては延長していることがある。

血小板数 - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては減少していることがある。

## (2) 特異的凝固検査

FXIII/13 活性, FXIII/13 抗原量 - 通常, 両者とも低下している。ただし, 一部の症例, 例えば, 抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では, 病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることがある。FXIII/13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑い, 他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は DIC, 重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

FXIII/13 比活性 - 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが, 抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

FXIII/13-A サブユニット, FXIII/13-B サブユニット, FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量 - 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって, 様々な程度まで低下している。

## (3) 確定診断的検査

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 - これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが, 両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13 (FXIII/13a) の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので, 注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては, 症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である。5 段階希釈混合試験も, FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように, 症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し, 残存活性を測定することにより, FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 - 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので, 抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は, ELISA が原理の方法や, イムノ/ドットブロットアッセイ, イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には, 二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した, 無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが, その場合は基礎疾患の治療により, 出血症状も消失する。

## 附. 治療試験/追加検査

(1) FXIII/13 製剤投与試験; AHXIII/13 の診断を, 治療試験である程度明らかにできることがある; AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては, (回収率や半減期を測定することによって) FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与の後除去の亢進が確認される。これは, 次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

(2) フィブリン  $\gamma$  鎖,  $\alpha$  鎖の架橋結合反応; 即ち,  $\gamma$  鎖二量体化,  $\alpha$  鎖多量体化は, それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。

(3) 架橋  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ -PI) (血漿  $\alpha_2$ -PI から血清  $\alpha_2$ -PI を減じる); FXIII/13 活性が正常の 50% 以下に低下すると, 架橋  $\alpha_2$ -PI 量と比率も低下する。ただし, AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。

(4) 血小板内 FXIII/13 量; 正常量が検出されるので, 先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

C 遺伝学的検査(ただし、疾患との相関は不明)

1. 第 XIII/13 因子 A サブユニット遺伝子の変異／多型性
2. 第 XIII/13 因子 B サブユニット遺伝子の変異／多型性
3. 免疫関連遺伝子の変異／多型性

## <重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

- 
1. 重症出血：
    - (1)致命的な出血
    - (2)重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
    - (3)Hb値8g/dL以下の貧血、あるいは2g/dL以上の急速なHb値低下をもたらす出血
    - (4)24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血
  2. 軽症出血\*：  
上記以外の全ての出血\*\*
    - \*：日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨
    - \*\*：多発性および有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき
- 

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 289 クロンカイト・カナダ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

クロンカイト・カナダ(Cronkhite-canada)症候群は、消化管(特に胃・大腸)に多数の非腫瘍性ポリープが発生する非遺伝性疾患である。皮膚症状(脱毛・爪甲萎縮・皮膚色素沈着)を伴う特徴がある。消化吸収不良や蛋白漏出性胃腸症を高率に伴う。中高年の男性に多い。世界的に希少な疾患であるが、本邦での報告は比較的多い。

#### 2. 原因

原因は不明であるが、強いストレスの後に発症することがある。

#### 3. 症状

腹痛・下痢・食欲低下などの消化器症状を呈する。爪の萎縮、全身の脱毛、皮膚色素沈着、味覚異常も認めることがある。また、蛋白漏出性胃腸症を合併し、栄養不良を呈する。まれに消化管癌の合併も報告されている。

#### 4. 治療法

副腎皮質ステロイド薬が有効である。蛋白漏出のため低栄養を伴うことが多く、中心静脈栄養を併用する。

#### 5. 予後

治療が奏効するとポリープは消退する。まれに癌化例が報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 500 人

#### 2. 発病の機構

不明(強いストレスが発症のきっかけになることがある)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(副腎皮質ステロイド薬が主に用いられる)

#### 4. 長期の療養

必要(ポリポースの改善には長期間を要する)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

重症例を対象とする。

アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。

### ○ 情報提供元

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」

研究代表者 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター 教授 日比 紀文

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### Cronkhite-Canada 症候群の診断基準

#### 主要所見

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポースがみられる。とくに胃・大腸のポリポースがみられ、非遺伝性である。
2. 慢性下痢を主徴とする消化器症状がみられる。
3. 特徴的皮膚症状(Triad)がみられる。  
脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着

#### 参考所見

4. 蛋白漏出をともなう低蛋白血症(低 alb 血症)が見られる。
5. 味覚障害あるいは体重減少・栄養障害がみられる。
6. 内視鏡的特徴: 消化管の無茎性びまん性のポリポースを特徴とする  
胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起  
大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
7. 組織学的特徴: hamartomatous polyps (juvenile-like polyps): 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症/浮腫を認める。

- 主要所見のうち1は診断に必須である。
- 主要所見の3つが揃えば確定診断とする(1+2+3)。
- 1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6+7があれば確定診断とする。(1+2+4)(1+3+4)(1+2+6+7)(1+3+4+6+7)。
- 1があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診とする。

### <重症度分類>

重症例を対象とする。

・アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 290 非特異性多発性小腸潰瘍症

### ○ 概要

#### 1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時に発症する原因不明の小腸潰瘍症である。本症では、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が終末回腸以外の回腸に多発する。小腸病変の肉眼所見は極めて特徴的であり、輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。臨床像としては、慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。これらの症状は中心静脈栄養法以外のあらゆる治療法に抵抗性に経過する。常染色体劣性遺伝の形式で発症する症例が存在することから、遺伝性疾患である可能性が示唆される。

#### 2. 原因

原因は不明であったが、血族結婚例と家族性発症例があり遺伝子疾患が疑われていた。近年の Whole exome analysis によって、プロスタグランジン輸送タンパクのひとつである SLCO2A1 遺伝子の変異による機能喪失による常染色体劣性遺伝病であることが示唆されている。

#### 3. 症状

若年から鉄欠乏性貧血、低蛋白血症を呈し、十二指腸・小腸の難治性潰瘍を形成する。

#### 4. 治療法

治療法は、鉄剤投与などの対処療法と栄養状態改善のための経腸栄養療法のみである。腸管狭窄による症状がある場合は、外科手術も行われる。根治療法はない。

#### 5. 予後

慢性に続く貧血・低蛋白血症のため著しい QOL の低下、低栄養に伴う易感染性のリスクがある。また、腸管切除例では小腸機能不全症に至るリスクがある。生命予後に関するデータはない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 200人

#### 2. 発病の機構

不明(SLCO2A 遺伝子の関連が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対処療法のみである)

#### 4. 長期の療養

必要(慢性持続性に経過する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

重症例を対象とする。

・ヘモグロビン10.0g/dl以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。

・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

○ 情報提供元

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」

研究代表者 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター 教授 日比 紀文

## <診断基準>

確診例を対象とする。

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

---

### 主要所見

#### A. 臨床的事項

- 1) 複数回の便潜血陽性
- 2) 長期にわたる小球性低色素性貧血と低蛋白血症

#### B. X線・内視鏡所見

- 1) 近接、多発する非対称性狭窄、変形(X線所見)
- 2) 近接多発し、境界鮮鋭で浅く斜走、横走する地図状、テープ状潰瘍(内視鏡所見)

#### C. 切除標本上の特徴的所見

- 1) 回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘢痕
- 2) 潰瘍は地図状ないしテープ状で、横走、斜走する
- 3) すべて UL-II までにとどまる非特異性潰瘍

### 鑑別疾患

- 1) 腸結核(疑診例を含む)
  - 2) クロウン病
  - 3) 腸管ベーチェット病/単純性潰瘍
  - 4) 薬剤性腸炎
- 

### 確診例:

1. 主要所見の A2項目に加え、B の1)あるいは2)または C が認められるもの。
2. 十分に検索された標本上 C を満足するもの。

疑診例: 主要所見 A が認められるが、B または C の所見が明確でないもの。

注) 確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

### <重症度分類>

重症例を対象とする。

- ・ヘモグロビン10.0g/dl以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。
- ・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 291 ヒルシュスプルング病(全結腸型又は小腸型)

### ○ 概要

#### 1. 概要

肛門から連続する無神経節腸管のため生後数日の間に機能性の腸閉塞症状で発見される。その後ヒルシュスプルング病と診断される。無神経節腸管の短い短域型では多くが乳児期に根治術が可能であるが、長域型以上その中でも全結腸型以上の症例は重症であり長域腸管蠕動不全のため人工肛門造設が必要であり、は死亡症例も多い。特に全結腸以上の症例数は全体の10%程度と稀であるために調査も不十分なまま課題として残され、治療法の開発も遅れている。全結腸型以上については症例の蓄積を行い検討する必要がある。

#### 2. 原因

ヒルシュスプルング病の原因遺伝子として既に10種類以上が同定されており、遺伝子異常で発症するタイプもあきらかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発生例を認め、遺伝子異常によるものが多いという報告があるが、多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。

#### 3. 症状

胎便排泄遅延、腹部膨満で発症し、短域型の症例は慢性的な便秘症状で経過する場合もあるが、無神経節腸管の長さが長くなる症例では放置すると腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

#### 4. 治療法

無神経節腸管の切除と肛門への吻合が根治術となる。結腸を残した吻合の場合は術後に排便回数の増加を認める。全結腸以上にわたる症例では無神経節腸管切除による根治術後も、栄養吸収障害や水分管理目的で埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要な場合が多い。小腸型を含む無神経節腸管が広範囲に及ぶ症例には小腸移植あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

#### 5. 予後

1998-2002年の全国統計調査では、全症例1103例の死亡率が3.0%であるのに対し全結腸以上の死亡率は15.8%、小腸型では35.5%と高くなっていた。特に無神経節腸管の範囲がトライツ靭帯から75cm以内の口側に及ぶ症例に関しては83.3%であり、現状の外科的治療と栄養管理だけでは救命できない症例がほとんどである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約10000人(全結腸型、小腸型に限ると1000人)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要
4. 長期の療養  
必要(改善が見込まれないため)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

○ 情報提供元

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」  
研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授 田口智章

### <診断基準>

確定診断されたもののうち全結腸型、小腸型を対象とする。

### 診断方法

以下の項目を満たすもの

臨床症状と病理所見の双方を満たせば確定診断とする

ただし病理所見は1または2のいずれかを満たせばよい

#### 臨床症状

消化管に器質的閉塞がないにもかかわらず嘔吐、腹部膨満などの腸閉塞症状や、排便障害、頑固な便秘、腸炎を呈する

#### 病理所見

1. 直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色により神経線維の増生および神経節細胞の欠如を認める
2. 手術により得られた消化管の全層標本で肛門から連続して腸管壁内神経節細胞の欠如を認める

無神経節腸管の長さにより以下の様に分類する。

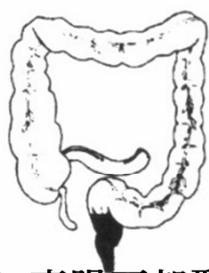
直腸下部型（肛門から直腸下部まで）

S状結腸型（直腸下部からS状結腸まで）

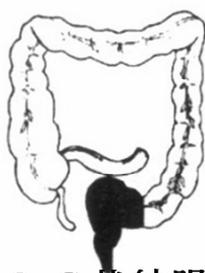
左右結腸型（下行結腸から盲腸まで）

全結腸型（回盲部から口側30cmの回腸まで）

小腸型（回盲部から口側30cmの回腸を超える範囲）



1. 直腸下部型



2. S状結腸型



3. 左右結腸型



4. 全結腸型



5. 小腸型

### <重症度分類>

経静脈栄養や経管栄養管理を必要とする症例を重症例として対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 292 総排泄腔外反症

### ○ 概要

#### 1. 概要

総排泄腔外反症は、稀少難治性の先天性下腹壁形成異常で、臍帯ヘルニアの下方中心に外反した回盲部が存在し、その両側に二分した膀胱が外反して存在する。鎖肛を合併し大腸は低形成で短く、内・外性器異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常、脊髄髄膜瘤なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針には不明な部分が多い。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮腔形成が必要で、男児では、陰核形成不全のため女児として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、膣形成、膀胱拡大術、腎不全による腎移植の必要な例も多く、一生にわたるケアが必要である。

発生頻度は、出生 15-20 万人に1人とされ、性別では、若干女児に多い。過去 20 年間(1976-1995)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例 1992 例の解析では、0.7%(14 例)であった。

#### 2. 原因

胎生4週に4つの皺襞が合わさって体壁が形成されるが、この時期に腹部から骨盤にかけての下腹壁が形成されないために発生すると考えられ、腹壁が形成されないため回盲部の管腔形成が傷害され、腸管と膀胱が外反した状態になると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられ、ヒトにおける遺伝子異常は明らかにされていない。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。

#### 3. 症状

臍帯ヘルニアを合併し、その下方に外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全のため肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。外反している膀胱は機能が低下し、9割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、大腸人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。髄膜瘤のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性として刷り込みがなされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた2/3は、男性としての性決定に満足している。

#### 4. 治療法

新生児期は、外反回盲部閉鎖、大腸人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖を行い、生後3ヶ月から1歳半で、外陰形成、肛門形成、膀胱形成などの手術が施行されることもある。外陰部に痕跡でも外陰を有する場合は、男性として外陰形成を行う。現在の医療では機能的な男性外陰を作成することは不可能なため、外陰形成が困難と考えられる場合は、女性としての外陰形成を行う。性の決定は、将来の生殖器形成

の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。女兒の場合、二次性徴初来前に、腔形成、子宮流出路形成を行う必要がある。

## 5. 予後

1960年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が100%であったが、1980年代には生存率が90%にまで到達した。しかし、直腸肛門機能、排尿機能、生殖機能において大きな障害を有するため、生涯にわたる継続的治療や精神的カウンセリングが必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(疫学的因果関係の報告はあるが、詳細は不明である)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心)

#### 4. 長期の療養

必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腔狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。腎不全に伴う透析治療や腎移植、さらに脊髄機能障害例では下肢運動障害への治療が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

### ○ 情報提供元

日本直腸肛門奇形研究会全国鎖肛登録事業集計

研究会代表者 東海大学医学部小児外科 教授 上野 滋

日本小児外科学会全国新生児外科全国集計

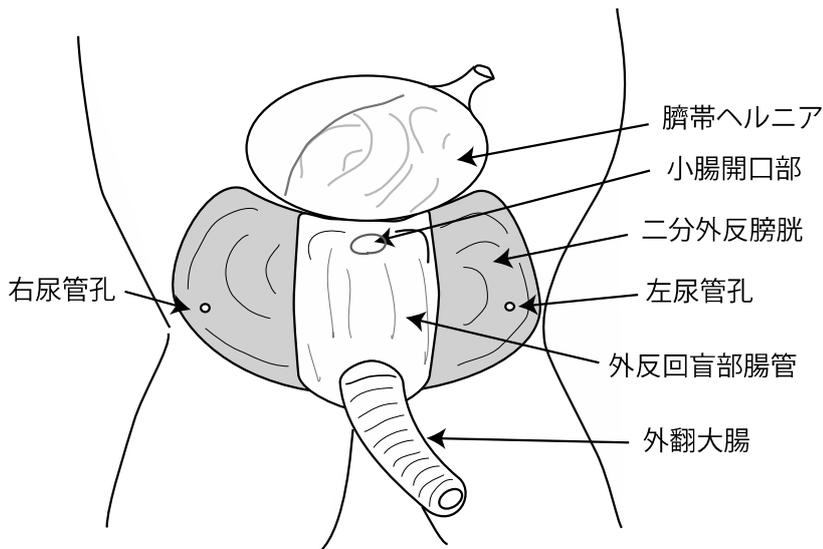
日本小児外科学会学術委員会 担当理事 久留米大学小児外科 教授 八木 實

<診断基準>

先天性下腹壁・外陰形成不全症で、生下時の特徴的身体所見で診断は確定する。

臍帯ヘルニアの下方に接して膀胱が二つに外反分裂して存在し、その間に回盲部腸管が外反して介在する。大腸は短小で、外反した回盲部から翻転脱出している。外陰部は、低形成で二つに分裂し、外観からは男女の区別がつかない。恥骨は離開している。女性の場合、重複膈・子宮のように二分している。男性の場合、外性器は二分し低形成である。その他、泌尿器奇形、脊髄髄膜瘤の合併も多い。

<身体的所見シエーマ>



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 293 総排泄腔遺残

### ○ 概要

#### 1. 概要

総排泄腔遺残症は、女兒の直腸肛門奇形の特異型で、尿道、膣、直腸が総排泄腔という共通管に合流し、共通管のみが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔は胎生 6 週に直腸と尿路に分離する組織であるが、この分離過程が障害され発生する。直腸肛門形成の他に膣形成が必要で、幼少期に手術された膣は、長期的に狭窄や閉鎖などの問題点が多く、思春期に入ってからブジーや膣口形成などの治療が必要となる。病型には、variation が多く、適切な治療には各症例の病態理解と経験が必要である。

#### 2. 原因

泌尿生殖隔膜が総排泄腔を直腸と尿路に分離するが、魚類で Wtip (WT-1-interacting protein) を knock-out すると、腎嚢胞や総排泄腔遺残が発生し、マウスでは、Shh-Wif1- $\beta$ -catenin 遺伝子カスケードに異常があると総排泄腔遺残が発生する。しかし、ヒトでの詳細な発生機序は不明である。

#### 3. 症状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため生下時に横行結腸を用いた人工肛門造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じて排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水腫症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが生直後に必要となる。膣に関しては、放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・膣留血腫が発生するため、早期に一次的膣形成を行うか、膣の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用膣形成を行う。

#### 4. 治療法

新生児期は、人工肛門造設する。総排泄腔が 3cm 未満の場合、幼児期に一次的膣・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・膣形成の他に、膣の形成には skin flap を用いた膣形成、TUM (Total urogenital mobilization) などがある。創排泄腔が 3cm 以上の場合は、膣が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用膣作成を行う。早期に膣形成を行った場合は、膣孔狭窄予防のため継続した膣ブジーが必要である。

#### 5. 予後

本邦の全国統計調査では、膣形成後の長期的問題点として、月経流出路狭窄が 41.4%に認められ、そのうち 91.4%が急性腹症、65.8%に月経困難症を呈していた。術後排便機能は比較的良好で、約 8 割で禁制が保たれ、排尿機能も 6 割で良好な自排尿が獲得されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 800 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常などの報告はあるが未解決)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(鎖肛の外科的治療に関しては概ね満足の結果が得られているが、泌尿生殖器、特に膣形成

に関しては症例により重症度が異なり定型的治療は確立されていない)

#### 4. 長期の療養

必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腔狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である)

#### 5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1)直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2)尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4)性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

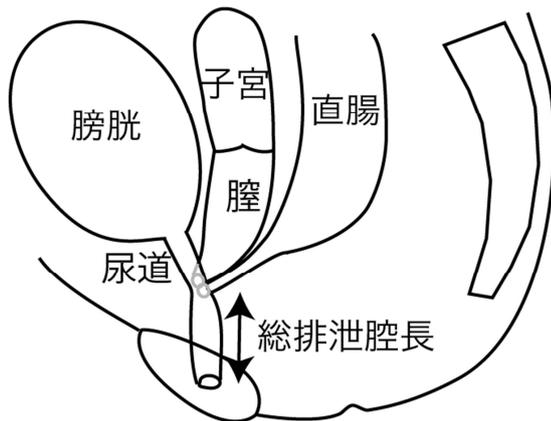
#### ○ 情報提供元

「総排泄管残存症における生殖機能の実態調査:生殖機能保持・向上のための治療指針の作成に向けて」  
研究代表者 東京大学医学部附属病院 講師 大須賀 穰

<診断基準>

以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば確定診断とする。

1. 手術所見により、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合
2. 会陰部瘻孔および人工肛門からの造影、CT、MRIなどの画像診断で、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通の総排泄腔を形成し会陰部に一孔のみ開口している場合。



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。



## 294 先天性横隔膜ヘルニア

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常によって先天的に生じた横隔膜の欠損孔を通じて、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患をいう。胸腔内に脱出する腹腔内臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがある。

#### 2. 原因

胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生 8 週にはいくつかの襞の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じる。その原因として、レチノイン酸経路の障害や病因遺伝子の関与が示唆されているもののいまだ明らかな病因は解明されていない。臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じる。このような肺では、出生後に新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。

#### 3. 症状

出生直後に死亡する重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広い。重症例の病態と症状は、腹腔内臓器の圧迫により生じる肺低形成と、その低形成肺に続発する新生児遷延性肺高血圧の程度に依存している。すなわち、最も重症な例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、しばしば蘇生処置を要する。出生直後に蘇生を要さない場合でも、大多数(約 90%)の症例では生後 24 時間以内に呼吸困難症状で発症する。

#### 4. 治療法

本症は手術によって横隔膜を修復することで治療が行われる。手術は、一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行う。脱出臓器を胸腔から脱転させたあと、横隔膜の修復を行う。横隔膜の欠損孔が小さければ直接縫合閉鎖、大きければ人工布を用いてパッチ閉鎖を行う。本症の呼吸管理に”gentle ventilation”の概念が導入され、最小限の条件で肺の気圧外傷を回避する呼吸管理が一般的となった。呼吸条件の設定を抑制し、高二酸化炭素血症や低酸素血症を容認して呼吸管理を行う。また一酸化窒素(NO)吸入療法によって肺血管抵抗をできるだけ低下させて、右室の後負荷を軽減させるとともに、肺動脈圧が体血圧を上回る場合には、動脈管の開存を維持して、右心不全を回避しながら心拍出量の維持に努める。

#### 5. 予後

2011 年に行われた全国調査では、新生児例全体の 75%が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない本症単独例では、84%が生存退院している。しかし、近年増加している重症の救命例では、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすい。生存例の 15~30%程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5,000 人
2. 発病の機構  
不明(一部の症例では、染色体異常やレチノール代謝に関連した遺伝子の異常が関与すると言われている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ヘルニア自体は手術的に治療されるが、本症に起因した肺低形成そのものは手術で治療することができないため、術後長期間に渡る合併症や後遺症に対する治療を継続する必要がある。)
4. 長期の療養  
必要(本症に起因した肺低形成そのものの治療はなく対症療法に終始するため、術後長期間に渡る合併症や後遺症に対する治療や療養が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究班」  
研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 主任部長 臼井規朗

## <診断基準>

### 先天性横隔膜ヘルニアの診断基準

新生児期に以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば確定診断とする。

1. CT、MRI、超音波検査などの画像診断(出生前検査を含む)で、腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合
2. 胸部単純レントゲン写真で本症が疑われ、手術所見により腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合

ただし、膜状構造物(ヘルニア嚢)を有した状態で腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出している場合(有嚢性横隔膜ヘルニア)は、横隔膜弛緩症との鑑別を要する。また、外傷などの後天性の原因が疑われる場合は、本疾患から除外する。

### <重症度分類>

重症例を対象とする。

#### 重症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、以下の9項目のうち、少なくとも1項目以上に該当する症例

- a) -2SDを越える低身長または低体重を示す
- b) 精神発育遅滞・運動発達遅滞・その他中枢神経障害を有する
- c) 難聴のために治療を要する
- d) 人工呼吸管理・酸素投与・気管切開管理を要する
- e) 経静脈栄養・経管栄養(胃瘻を含む)を要する
- f) 胃食道逆流症のために外科的または内科的治療を要する
- g) 肺高血圧治療薬の投与を要する
- h) 反復する呼吸器感染のために1年間に2回以上の入院加療を要する
- i) 経過観察または治療が必要な漏斗胸・側弯などの胸郭変形を有する

#### 軽症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、(2)のa)~i)のいずれの項目にも該当しない症例

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 295 乳幼児肝巨大血管腫

### ○ 概要

#### 1. 概要

肝血管腫は小児でもっとも頻度の高い肝腫瘍で、組織学的に血管内皮が腫瘍性に増殖した病変と、血管形成異常の二種類の疾患群を包含すると考えられている。多くの肝血管腫は無症候性だが、新生児、乳幼児にみられる一部の巨大な、あるいは多発性の肝血管腫は、高拍出性心不全や凝固異常、腫瘍内出血によるショックなどの重篤な病態を呈し、致命的経過をとる。このため近年、これらの低年齢児の難治性肝血管腫を独立した臨床群と考える概念が海外で提唱された。平成22年度からの厚生労働省難治性疾患克服研究事業の調査では、本邦における新規発症例数は年間5～10例程度と推定され、明らかな男女差はない。多くは乳児期早期までに診断され、出生前診断例も増えている。単発性では径 60mm 以上、あるいは多発性の症例がしばしば症状を呈しており、呼吸循環障害、凝固障害を呈するものは重症で高リスクとされる。一般的な血管腫に対する治療としてステロイドなどの薬物療法、放射線照射、血管塞栓、外科手術などが行われるが、低年齢児の難治性肝血管腫の病態は危急的であり、治療は未確立である。乳幼児期以降に、先天性・後天性の肝内門脈肝静脈シャントの流量増大から、肝硬変症、肝機能低下が進行し、肝不全に陥る症例のあることが明らかにされており、致命的な急性期症状と慢性期の病態の双方が問題となっている。慢性期の病態に対しては肝移植以外に根治的な治療法がない。

#### 2. 原因

本症の病因は確定されてはいない。組織学的には血管内皮細胞の腫瘍性増殖、血管奇形のほか、その双方の因子をもった症例もみられている。

#### 3. 症状

代表的な症状は、肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、心不全、凝固障害(Kasabach-Merritt 症候群)などで、30-40%の症例で見られる。血管床増大から、循環系負荷による高拍出性心不全や、微小血管内の凝固因子・血小板消費による凝固障害、血小板数減少、さらに頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなど致命的病態を併発する。肝腫大による横隔膜の圧迫や静脈還流阻害により呼吸循環障害を呈する。そのほか甲状腺機能低下症、発育障害、腎不全、貧血、肝機能障害、高ガラクトース血症や高アンモニア血症などの症状・徴候がみられることもある。皮膚血管腫を合併する症例もみられる。出生前の症例では胎児水腫から子宮内胎児死亡となることもある。治療に反応せずに血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が 20 秒以上に延長している症例は高リスクとされる。

慢性期には、先天性門脈大循環シャント症例と類似の、進行性肝不全症状、門脈異常の症状を呈する。

#### 4. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、放射線照射、外科手術、肝移植などが行われる。肝切除、肝動脈結紮などの外科手術のほか慢性期に肝移植も行われる。

ステロイド療法が第一選択とされるが、本邦の調査では約 20%の症例では明らかな効果は認められず、半数以上の症例ではステロイド療法単独で病態の制御は出来なかった。近年、β-ブロッカーのプロプラノ

ロールの効果は報告され、使用頻度が増している。抗がん剤ではビンクリスチンや、アクチノマイシン、サイクロフォスファミドを組み合わせ使用して有効であったとする報告がみられる。そのほか塞栓療法や外科的治療も有効と考えられる。また慢性期の肝不全に対して肝移植も行われる。

このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の症例に対する治療は確立されていない。

## 5. 予後

平成 22-23 年度の本邦の調査では、過去5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫 19 例のうち3例(15.7%)が死亡していた。これらには子宮内胎児死亡となった症例は含まれず、それを含めると死亡率はさらに高い可能性がある。乳幼児期を薬物療法などで乗り切ると症状が安定して投薬も不要になる症例がみられる一方、乳幼児期以降の慢性期肝不全症例1例は肝移植を要した。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(血管内皮の腫瘍性増殖、血管形成異常の関与が推定されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(一部の症例に対してはステロイド療法、プロプラノロール療法が有効。放射線学的手技による血管閉塞術、外科的切除なども試みられる。慢性期には肝移植が適応される。)

#### 4. 長期の療養

必要(慢性進行性に肝機能低下が顕著となる症例があり、これらは長期の療養を要する)

#### 5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」

研究代表者 九州大学 小児外科 教授 田口 智章

「乳幼児難治性肝血管腫研究班」

研究代表者 慶應義塾大学 小児外科 教授 黒田 達夫

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### ○ 乳幼児巨大血管腫の診断基準

生後 1 歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A～C 項に該当する

A 生後 1 歳未満の画像検査所見(以下に挙げるいずれかを認める)

1. 肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及びまん性、多発性の血管性病変

B 症状・徴候 (以下に挙げる症状、徴候のうち一つ以上を呈する)

1. 呼吸異常
2. 循環障害
3. 凝固異常
4. 血小板減少
5. 腎不全
6. 肝腫大
7. 甲状腺機能低下症
8. 体重増加不良

C 疑診となる症状

1. 高ガラクトース血症
2. 高アンモニア血症
3. 皮膚血管腫

D 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く

上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 1 項目以上+B のうち 1 項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A のうち 1 項目以上+C のうち 1 項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

新生児・乳児難治性肝血管腫  
重症度分類案

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの  
凝固異常(PT20秒以上)  
血小板減少(血小板数<10万/mm<sup>3</sup>)  
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が  
改善しないもの
- ・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの  
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの  
心機能低下  
呼吸障害  
肝不全徴候
- ・軽症: 上記以外

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 296 胆道閉鎖症

### ○ 概要

#### 1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の小葉間胆管までおよんでいる。発生頻度は 10,000 から 15,000 出生に 1 人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2010 年までに 2516 例の登録が行われている。

#### 2. 原因

原因としては先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。海外からは新生児マウスへのロタウイルス腹腔内投与による胆道閉鎖症類似動物モデルの報告がなされている。しかし国内での追試は成功例の報告がない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

#### 3. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

#### 4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6 割程度である。術後に黄疸が再発した場合や、上記合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

#### 5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6 割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼし、全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症は、それに付随するものとして消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症が代表的なものである。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また門脈圧亢進症に伴い肺血流異常(肝肺症候群や門脈肺高血圧)が起こりうる可能性がある。全国登録の集計では 10 年自己肝

生存率が 53.1%、20 年自己肝生存率が 48.5%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 3500 人
2. 発病の機構  
不明(先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未説明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(閉塞した肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない)
4. 長期の療養  
必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
班研究による重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授 田口智章

## <診断基準>

以下のフローに従って診断を行い、胆道閉鎖症病型分類のいずれかに当てはまる肝外胆道の閉塞を認めるものを本症と診断する。

### 胆道閉鎖症の診断基準

#### A 症状

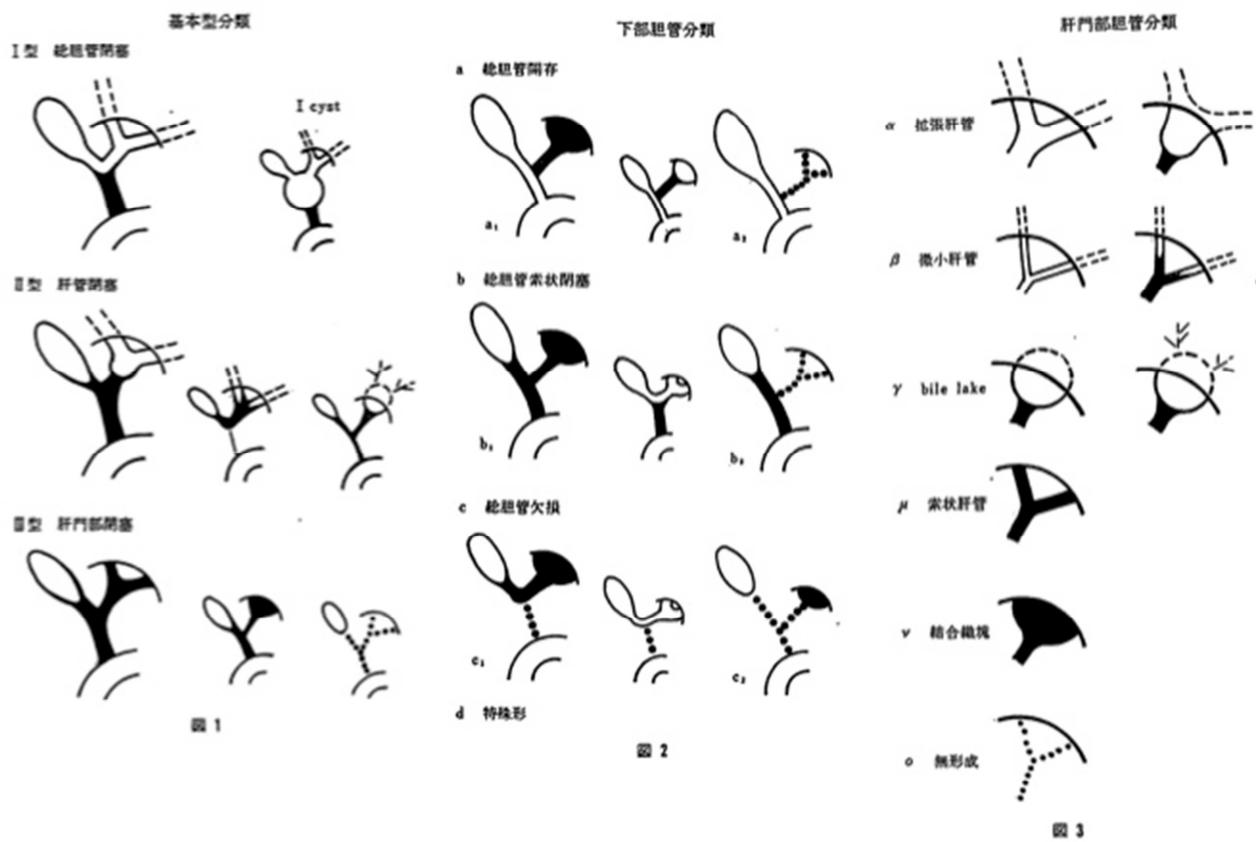
1. 黄疸、肝腫大、便色異常を呈することが多い。
2. 新生児期から乳児期早期に症状を呈する。

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない
3. 画像検査所見
  - 1) 腹部超音波検査では以下に示す所見を呈することが多い
    - ① triangular cord \*1：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが4 mm 以上を陽性と判定
    - ② 胆嚢の異常\*2：胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められない事が多い。
  - 2) 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない

上記Aの症状を呈し、B1から3の検査で本症を疑う。

4. 確定診断は手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像に基づいて行う。胆道閉鎖症病型分類\*3(下表)における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるもの



### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症

### <重症度分類>

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」における胆道閉鎖症重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

#### 重症度分類

- 軽快者:胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態
- 重症度1:胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
- 重症度2:胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度3:胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しくQOL低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する

● 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの

2. 胆道感染

① 胆道感染の定義(急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる)

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)				
A-2. 血液検査: 炎症反応所見				
B. 胆汁うっ滞所見				
B-1. 黄疸の出現または増悪				
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常				
確診	A、Bすべての所見を認めるもの			
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの			
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見			
	B-2: 血清ALP, $\gamma$ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇			
	ALP: alkaline phosphatase, $\gamma$ -GTP (GGT): $\gamma$ -glutamyltransferase			
	AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域値	A-1:	発熱	BT>38°C	
	A-2:	炎症所見	WBC ( $\times 1,000/\mu\text{l}$ )	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	$\geq 1$
	B-1:	黄疸	T-Bil $\geq 2$ (mg/dl)	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5 $\times$ STD
			$\gamma$ -GTP (IU)	>1.5 $\times$ STD
			AST (IU)	>1.5 $\times$ STD
			ALT (IU)	>1.5 $\times$ STD

\*STD (standard): 各症例の平時のデータ

② 胆道感染の重症度

- 1+. 過去 1 年以内に胆管炎を一回以上発症し、その入院加療期間が一か月未満のもの
- 2+. 過去 1 年以内に胆管炎による入院加療期間が一か月以上半年未満のもの
- 3+. 過去 1 年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

3. 門脈圧亢進症(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2007 に準ずる)

① 食道・胃・異所性静脈瘤

- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない
- 2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。  
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
- 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

- 1+. PaO<sub>2</sub>が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 93-95%)
- 2+. PaO<sub>2</sub>が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 85-92%)
- 3+. PaO<sub>2</sub>が室内気で 50 mmHg 未満(参考所見:経皮酸素飽和度では 84%以下)

③ 門脈肺高血圧症(肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる)

- 1+ 診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)
  - a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
  - b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg
  - c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15mmHg
  - d. 肺血管抵抗 (PVR) > 240dyne/sec/cm<sup>2</sup>
- 2+. mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満
- 3+. mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める

4. 関連する病態:胆道閉鎖症を原因とする場合

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2または3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

② 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 採血データおよび Child-Pugh score

1. 血液データ

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの

2. Child-Pugh score

2+. 7~9 点

3+. 10 点以上

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

#### Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

#### 6. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことではできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

● 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+		
胆道感染	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 297 アラジール症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

アラジール症候群は、小葉間胆管減少症による慢性胆汁うっ滞に特徴的な肝外症状を伴う、遺伝性肝内胆汁うっ滞症である。従来の臨床症状による診断では、「肝臓、顔貌、心血管、眼球、椎体の全てに異常が見られる場合を完全型アラジール症候群、肝臓を含めて上記の3症状を伴う場合を不完全型アラジール症候群」という。近年は、これらの臨床症状を全ては満たさないが、特有の遺伝子異常を伴う場合も本症として報告されている。日本の全国調査では、患者数は200～300人程度と推測された。

#### 2. 原因

原因遺伝子としてJAG1が1997年に、Notch2が2006年に、それぞれ発見され、現在ではJAG1の異常によるアラジール症候群1型とNotch2によるアラジール症候群2型が区別されるようになった。JAG1とNotch2はともに、Notchシグナル伝達系を構成し、この遺伝子異常が胎生期の発生過程で何らかの影響をきたすことが原因と考えられているが、病態の詳細は不明である。

#### 3. 症状

乳児期から始まる黄疸が主要症状であり、しばしば胆道閉鎖症や新生児肝炎と鑑別を要する。非典型例では、黄疸がなく、先天性心疾患や腎障害が前景に立つ場合がある。特に、本症2型では重症腎障害が特徴的とされる。心血管系の異常としては末梢性肺動脈狭窄が、椎体異常では前方弓癒合不全が、眼球では後部胎生環が特徴的な異常である。さらに、発育・発達障害、性腺機能不全、消化管の異常などを伴う場合がある。

黄疸を伴う本症患者の約3分の1が幼児期以降に胆汁うっ滞性肝硬変に進行する。近年、このような場合も肝移植によって長期生存が可能になってきた。一方、肝移植後も成長障害や頭蓋内出血をきたす可能性が報告されている。特に、肝移植が可能になってからは、胆汁うっ滞性肝硬変よりも血管奇形による頭蓋内出血が重要な合併症になっている。

#### 4. 治療法

慢性の胆汁うっ滞や成長障害に対して、脂溶性ビタミンや中鎖脂肪酸(MCT)の補充など栄養療法を長期に継続する。痒みや高脂血症に対して陰イオン交換樹脂や脂質降下薬が使われる場合がある。胆汁うっ滞性肝硬変に進行したり、痒みなどにより著しくQOLが低下した場合には肝移植が行われる。重篤な心疾患については外科手術が、腎不全については透析や腎移植が必要なことがある。

#### 5. 予後

症例ごとに罹患臓器の病変や重症度が大きく異なり、それぞれ予後も異なる。日本の全国調査では24%の症例で肝移植、4%の症例で開心術、9%の症例で心臓カテーテル治療が実施されていた。また、成長障害が49%、発達遅延が26%に認められ、長期にわたる包括的な診療を求められる例が多い。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

約200～300人

### 2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である）

### 3. 効果的な治療方法

未確立（肝臓、心臓、腎臓が主要な罹患臓器であるが、それぞれの重症度に応じて肝移植、心臓手術やカテーテル治療、血液浄化や腎移植を含む腎代替療法が実施される）

### 4. 長期の療養

必要（遷延・進行する肝病態、循環不全、腎機能障害により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため）

### 5. 診断基準

あり（研究班および日本小児栄養消化器肝臓学会作成の診断基準）

### 6. 重症度分類

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変など Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定し、いずれかを満たす場合を対象とする。

## ○ 情報提供元

「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究班」

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究班」

## <診断基準>

### 1. 主要な症候

(1) 肝病理所見による小葉間胆管の減少

(2) 臨床所見

- ① 胆汁うっ滞
- ② 心臓血管奇形（末梢性肺動脈狭窄が最も特徴的所見である）
- ③ 骨格の奇形（蝶形椎体が特徴的所見である）
- ④ 眼球の異常（後部胎生環が特徴的所見である）
- ⑤ 特徴的な顔貌

### 2. その他の症候

腎臓，神経血管，脾臓などにアラジール症候群に特徴的な異常の認められる場合も本症の診断に重要な所見である。

### 3. 参考事項

(1) 常染色体優性遺伝形式の家族歴

血族内にアラジール症候群と診断された者がおり、その遺伝形式が常染色体優性遺伝に矛盾しない。

(2) 遺伝子診断

JAG1 遺伝子，または NOTCH2 遺伝子に変異を認める。

### 4. 診断の判定基準

以下に挙げた2つの場合のいずれかを満たす場合を、アラジール症候群と診断する。

○典型例：

1の(1)を満たし、かつ、(2)の①から⑤のうち、3項目以上を満たすもの。

○非典型例，または変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例：

- ・ 1または2に挙げたアラジール症候群に特徴的な症候が、1項目以上見られる。
- ・ 常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴がある。
- ・ 遺伝子診断で上記の所見が認められる。

上記の3項目のうち、2項目以上を満たすもの。

### <重症度分類>

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変など Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定し、いずれかを満たす場合を対象とする。

### <肝疾患>

重症度 2 以上を対象とする。

### 重症度分類

- 軽症者：Alagille 症候群に起因する臨床症状はあるが、治療を必要としない状態
- 重症度 1：Alagille 症候群に起因する臨床症状があり治療を要するが、これによる日常生活の制限や介護を必要としない状態
- 重症度 2：Alagille 症候群に起因する臨床症状のため、治療を要し、これによる日常生活の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度 3：Alagille 症候群に起因する臨床症状、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

以下の重症度判定項目により重症度を判定する。

#### 1. 胆汁うっ滞の状態

1+ 持続的な顕性黄疸を認めるもの

#### 2. 門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2013 に準ずる）

##### ① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+ 静脈瘤を認めるが易出血性ではない

2+ 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+ 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸管膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

##### ② 肝肺症候群

1+ PaO<sub>2</sub>が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）

2+ PaO<sub>2</sub>が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）

3+ PaO<sub>2</sub>が室内気で 50 mmHg 未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84%以下）

##### ③ 門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）

1+ 診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report）

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める

- b. 安静時平均肺動脈圧 (mPAP) >25mmHg
- c. 平均肺動脈楔入圧 (mPCWP) <15mmHg
- d. 肺血管抵抗 (PVR) >240dyne/sec/cm<sup>2</sup>

2+ mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+ mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

- 1+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない
- 2+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める

3. 関連する病態：Alagille 症候群を原因とする場合

① 皮膚掻痒（白取の「痒みの重症度基準」）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+ 上記の 1 程度の痒み

2+ 上記の 2 または 3 程度の痒み

3+ 上記の 4 程度の痒み

② 脂溶性ビタミン欠乏症や高コレステロール血症

1+ これらの病態のために薬物治療を要する場合

4. 肝機能障害の評価：採血データおよび Child-Pugh score

1. 血液データ

1+ 下記表の高度異常が 2 系列以上認められるもの

2. Child-Pugh score

2+ 7~9 点 (Child-Pugh score Grade B)

3+ 10 点以上 (Child-Pugh score Grade C)

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

### Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

### 5. 身体活動制限 : Performance Status (PS)

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りがある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

1+ PS grade1

2+ PS grade2 または 3

3+ PS grade4

### ● 重症度判定

因子／重症度	軽症者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
胆汁うっ滞	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度 1 以上。重症度 2 以上かどうかは他の 4 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

### <心・血管病変>

重症度 2 以上を対象とする。

### 重症度分類

- 軽症者 : Alagille 症候群に起因する心・血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合 (外科手術後を含む)。
- 重症度 1 : 心電図・心エコー・心臓カテーテル検査などで Alagille 症候群に起因する異常所見を認め、治療を要する場合。

- 重症度 2 : Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、呼吸管理または酸素療法を行う場合。もしくは NYHA 心機能分類でⅡまたはⅢ度の身体活動制限を認める場合。
- 重症度 3 : Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、NYHA 心機能分類でⅣ度の身体活動制限を認める場合。

#### NYHA 心機能分類

I 度 : 通常の身体活動では無症状

Ⅱ 度 : 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

Ⅲ 度 : 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

Ⅳ 度 : どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

#### <腎疾患>

重症度 1 以上を対象とする。

#### 重症度分類

- 軽症者 : Alagille 症候群に起因する腎疾患を認めない場合、または腎疾患を認めるが治療を要さない場合。
- 重症度 1 : Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。または Alagille 症候群に起因する腎性高血圧や尿細管アシドーシスのために治療を要する場合。
- 重症度 2 : Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、腎代替療法を要する場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

<頭蓋内血管病変>

重症度 2 以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合 (外科手術後を含む)。
- 重症度 1 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認め、治療を要する場合。もしくは Performance Status が grade 1 である場合。
- 重症度 2 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、呼吸管理、酸素療法、胃管・胃瘻による経腸栄養のうち一つ以上を行う場合。もしくは Performance Status grade 2 または 3 の身体活動制限を認める場合。
- 重症度 3 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、Performance Status grade 4 の身体活動制限を認める場合。

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りがある程度はできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 298 遺伝性膵炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な疾病である。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に 3 人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④ 2 世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

#### 2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子変異が約 4 割、膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子変異が約 3 割、その他・不明が約 3 割とされる(文献 2)。膵炎発症の第一段階は、膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシノーゲン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から膵臓を守るための防御機構が存在している。PRSS1 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、膵炎を発症すると考えられている。しかしながら、SPINK1 遺伝子における最多の変異(p.N34S 変異)による膵炎発症機序は解明されておらず、また 3 割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

#### 3. 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために膵臓手術が必要となる症例も多い。

#### 4. 治療法

疼痛のコントロールと、膵内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

#### 5. 予後

一般の慢性膵炎に比べて遺伝性膵炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOL は著しく低下する。さらに遺伝性膵炎患者の膵癌発症率は一般人口のそれと比べて、約 50 倍から 90 倍と高率である。我が国における全国調査においても、遺伝性膵炎 82 家系中 14 家系(17%)に膵癌を認めている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300-400 人
2. 発病の機構  
不明(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(膵外分泌ならびに内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(2002 年に、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班により策定)
6. 重症度分類  
急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

○ 情報提供元

「難治性膵疾患に関する調査研究」

研究代表者 近畿大学 教授 竹山 宜典

## <診断基準>

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎(確診及び準確診)症例で、

①カチオニクトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる、②世代にかかわらず、膵炎患者 2 人以上の家族歴がある、③少なくとも 1 人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない、④ 単一世代の場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下で発症している、の 4 項目のうち①を満たす、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。

## <それぞれの定義>

### 急性膵炎

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に水酵素の上昇がある
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。

注: 膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

### 再発性急性膵炎

慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性膵炎の一部も含まれると考えられる。

### 慢性膵炎

<b>慢性膵炎の診断項目</b>
① 特徴的な画像所見
② 特徴的な組織所見
③ 反復する上腹部痛発作
④ 血中または尿中膵酵素値の異常
⑤ 膵外分泌障害
⑥ 1 日 80g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴
慢性膵炎確診: a、b のいずれかが認められる。
a. ①または②の確診所見。
b. ①または②の準確診所見と、③④⑤のうち 2 項目以上。
慢性膵炎準確診: ①または②の準確診所見が認められる。
早期慢性膵炎: ③～⑥のいずれか 2 項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 1. ①、② のいずれも認めず、③～⑥のいずれかのみ 2 項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には 3 か月以内に EUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注 2. ③または④の 1 項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

#### 慢性膵炎の診断項目

##### ① 特徴的な画像所見

確診所見：以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
- c. ERCP 像、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一<sup>\*1</sup>かつ不規則<sup>\*2</sup>な分枝膵管の拡張。
- d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見：以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張。
- b. ERCP 像において、膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不整な拡張、蛋白栓のいずれか。
- c. CT において、主膵管の不規則なび漫性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。
- d. US(EUS)において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。

##### ② 特徴的な組織所見

確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

##### ④ 血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素<sup>\*3</sup>が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

##### ⑤ 膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下を複数回認める。

### <重症度分類>

急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 299 嚢胞性線維症

### ○ 概要

#### 1. 概要

嚢胞性線維症(腓嚢胞線維症 cystic fibrosis: CF、システィック・ファイブローシス)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)を原因分子とする全身性の疾患である。気道内液、腸管内液、腓液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、胎便性イレウスを起こし、腓臓が萎縮して腓外分泌不全による消化吸収不良を来し、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン濃度の高値は特徴的な所見であり、診断に用いられる。

#### 2. 原因

CFTR 遺伝子の変異を原因とする。CFTR タンパクは全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルである。CF では、CFTR の機能低下により、気道、腸管、腓管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するクロライド(塩化物イオン)と水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなり、多臓器の障害を来す。これまでに報告された遺伝子変異は 1,900 種類を超え、人種や国により多様である。同じ遺伝子変異を持つ患者でも、障害される臓器および重症度が異なり、病態形成の機序には不明な部分が多い。

#### 3. 症状

- 1) 典型的な症例では、生直後にしばしば胎便性イレウスを起こす。その後、腓外分泌不全による消化吸収不良を来し、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。汗腺の塩化物イオンの再吸収が障害されるため、汗の塩分濃度が高くなる。障害される臓器と重症度は様々であるが、単一臓器のみが障害される患者もいる。
- 2) 胎便性イレウスは、国内の CF 患者の 40～50%に見られる。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。
- 3) 呼吸器症状は、ほぼ全例の CF 患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。
- 4) 腓外分泌不全は、CF 患者の 80～85%に見られる。タンパク濃度の高い酸性の分泌液で小腓管が閉塞し、次第に腓実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では2歳頃に腓外分泌不全の状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、腓の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。
- 5) 胆汁うっ滞型肝硬変が、国内の CF 患者の 20～25%に見られる。

#### 4. 治療法

- 1) 現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。生涯治療を継続する必要がある。肺移植や肝移植が必要となる場合が多い。
- 2) 2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった 3 剤、高力価の消化酵素薬、気道内の膿性粘液を分解す

るドルナーゼアルファ吸入液、トブラマイシンの吸入薬により、予後の改善が期待されている。

3) 胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。

4) 呼吸器症状の治療は、肺理学療法(体位ドレナージ、タッピング)、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水(6~7%)の吸入も喀痰を排出し易くする。緑膿菌感染を早期に検出し、早期に治療することが大切である。

5) 膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養不良となることが多い。充分な量の消化酵素製剤を補充して、健常な子供よりも30~50%多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善する。

6) 最近、ヨーロッパ人に多い一部の遺伝子変異について、根本的な治療薬が開発され治療効果があると報告されている。しかし、日本人の遺伝子変異はヨーロッパ人とは異なるので、治療薬開発のために研究班として遺伝子解析と変異タンパクの機能解析を進めている。

## 5. 予後

2014年10月現在までに95症例(男性46例、女性49例)のデータが蓄積されており、平均生存期間は約20年である。ただし、症例数の多い欧米で開発された治療法の発達・普及により予後の改善が見込まれ、成人症例の増加が予想される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(CFTR 遺伝子の変異が主な原因であるが、病態形成の機序に不明な部分が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性であり、生涯治療を継続する必要がある)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
重症度 Stage 分類を用いて Stage-3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「嚢胞性線維症」 研究代表者 近畿大学医学部 主任教授 竹山宜典

## <診断基準>

Definite, Probable を対象とする

### 嚢胞性線維症の診断基準

#### A 臨床症状

1. 膵外分泌不全
2. 呼吸器症状(感染を繰り返し、気管支拡張症、呼吸不全をきたす。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘稠な膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする)
3. 胎便性イレウス
4. 家族歴

#### B 検査所見

1. 汗中塩化物イオン(Cl<sup>-</sup>)濃度  
異常高値: 60 mmol/L 以上  
境界領域: 40~59mmol/L (6ヶ月未満では 30~59mmol/L)  
正常: 39mmol/L 以下(6ヶ月未満では 29mmol/L 以下)
2. BT-PABA 試験 70%以下、または便中エラスターゼ: 200 µg/g 以下を膵外分泌不全とする

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、原発性線毛機能不全、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

#### D 遺伝学的検査

1. CFTR 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- 1) 汗中 Cl<sup>-</sup>濃度の異常高値に加え、特徴的な呼吸器症状を示すもの
- 2) 汗中 Cl<sup>-</sup>濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの
- 3) 臨床症状のうちいずれか1つを示し、2つの病的な CFTR 変異が確認されたもの

Probable:

- 1) 汗中 Cl<sup>-</sup>濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの
- 2) 汗中 Cl<sup>-</sup>濃度が境界領域であり、特徴的な呼吸器症状を示すもの
- 3) 汗中 Cl<sup>-</sup>濃度が境界領域であり、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの
- 4) 臨床症状のうちいずれか1つを示し、1つの病的な CFTR 変異が確認されたもの

### <重症度分類>

以下の重症度 Stage 分類を用いて Stage-3以上を対象とする。

Stage-0	呼吸器異常および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器異常が重度

呼吸器異常とは、以下の定義で%FEV1が90%未満の症例を指す。

さらに呼吸器異常の重症度は以下のように分類する。

%FEV1 が、正常:>90%, 軽症: 70-89%, 中等症: 40-69%, 重症:<40%

FEV1 予測値は 18 歳から 95 歳までは

$FEV1(L) = 0.036 \times \text{身長(cm)} - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178$  (男性)

$FEV1(L) = 0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.022 \times \text{年齢} - 0.005$  (女性)

6 歳から 18 歳までの幼児・未成年者では

$FEV1(L) = 3.347 - 0.1174 \times \text{年齢(歳)} + 0.00790 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 4.831 \times \text{身長(m)} + 2.977 \times \{\text{身長(m)}\}^2$  (男児)

$FEV1(L) = 1.842 + 0.00161 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 3.354 \times \text{身長(m)} + 2.357 \times \{\text{身長(m)}\}^2$  (女児)

6 歳未満の症例に関しては、胸部単純レントゲンや胸部 CT などの画像所見による判定が試みられているが現時点では確定的なものはない。

栄養障害とは、BMI (Body mass index) が低下するものをいう。

さらに栄養障害の重症度は以下のように分類する。

	18 歳未満(%BMI)	18 歳以上(BMI)
正常	50%以上	22 以上
軽度	25%以上 49%未満	18.5 以上 21.9 未満
中等度	10%以上 25%未満	16 以上 18.5 未満
重度	10%未満	16 未満

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 300 IgG4 関連疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

本邦より発信された新しい概念として注目されている。免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や 結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎(ミクリッツ病)などが典型的疾患である。特に、自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術を受ける場合がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。自己免疫機序の関与が考えられており、ステロイド治療が第一選択となるが、減量、中断によって多くの例で再発が見られる難治性の疾患である。

い。

#### 2. 原因

原因は不明であるが、各種自己抗体の存在、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドが有効などより、自己免疫性疾患と考えられている。

#### 3. 症状

障害される臓器によって、症状は異なるが、頻度の多いものとして下記のものがある。

- a) 閉塞性黄疸
- b) 上腹部不快感
- c) 食欲不振
- d) 涙腺腫脹
- e) 唾液腺腫脹
- f) 水腎症
- g) 喘息様症状(咳そう、喘鳴など)
- h) 糖尿病に伴う口乾など

#### 4. 治療法

ステロイド投与が第一選択薬であり、比較的高容量で導入し、その後維持療法を行う。維持療法は1-3年とし、寛解が維持されている場合は中止してもよい。しばしば再発を認めるが、再発時の治療法は確立されていない。

#### 5. 予後

多くの例でステロイド治療が奏功する。ただ減量、中断によって多くの例(約半数)で再発が見られる。完全治癒は期待しがたい。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 8000 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫機序が考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ステロイドが第一選択薬。中止についての統一見解は得られていない。再発時の治療は未確立)
4. 長期の療養  
必要(中止によって多くは再発する)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
下記の重症度分類で重症例を対象とする。  
軽症: 治療介入不要例  
中等症以上: 要治療例  
重症: ステロイド治療依存性あるいは抵抗例で、治療しても臓器障害が残る

#### ○ 情報提供元

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾」に関する調査研究班  
研究代表者 京都大学消化器内科 教授 千葉 勉

### <診断基準>

IgG4 関連疾患の診断は基本的には、包括診断基準によるものとするが、以下の②～のそれぞれの臓器別診断基準により診断されたものも含めることとする。

#### ①<IgG4関連疾患包括診断基準>

以下の確定診断群、準確診群を対象とする。

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
  - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
  - ②IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち、1)、2)、3)を満たすものを確定診断群 (definite)、1)、3)を満たすものを準確診群 (probable)、1)、2)のみをみたすものを疑診群 (possible) とする。

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性/二次性硬化性胆管炎、キャッスルマン病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など)と鑑別することが重要である。

また、比較的生検困難な臓器病変(膵、胆道系、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難であっても各臓器病変の診断基準を満たす場合には診断する。

#### ②<自己免疫性膵炎の診断基準>

以下の確診、準確診、疑診例を対象とする。

##### 【診断基準】

##### A. 診断項目

##### I. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

##### II. 主膵管の不整狭細像:ERP

##### III. 血清学的所見

高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)

##### IV. 病理所見:以下の①～④の所見のうち、

- a. 3 つ以上を認める.
- b. 2 つを認める.

- ①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化
- ②強拡 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
- ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

V. 膵外病変:硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz 病) あるいは  
後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める。

<オプション>ステロイド治療の効果

専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS—FNA)細胞診まで行っておくことが望ましいが, 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。

B. 診 断(「+」は「かつ」, 「/」は「または」の意味)

I. 確診

①びまん型

Ia+ <III/IVb/V(a/b)>

②限局型

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)>の 2 つ以上

または

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)> +オプション

③病理組織学的確診

IVa

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られなかった場合, EUS—FNA で膵癌が除外され, III/IVb/V(a/b)の 1 つ以上を満たせば, 疑診とする。さらに, オプション所見が追加されれば正確診とする。

疑診\*:わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある。

### ③<IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準>

確診、準確診例を対象とする。

#### 【臨床診断基準】

##### A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)を認める。
3. 自己免疫性膵炎, IgG4 関連涙腺・唾液腺炎, IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
  - ①高度なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化
  - ②強拡大 1 視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
  - ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
  - ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション:ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)を含む精密検査のできる専門施設においては, 胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

##### B. 診断

- I. 確診:1+3, 1+2+4①②, 4①②③, 4①②④
- II. 準確診:1+2+オプション
- III. 疑診:1+2

ただし, 胆管癌や膵癌などの悪性疾患, 原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが, 臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合, 安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

### ④<IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変の診断基準>

##### A. 診断項目

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3ヵ月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)を認める。
3. 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上)を認める。

##### B. 鑑別疾患

シェーグレン症候群、サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などを除外する。

### C. 診断

A の 1 と 2 または 1 と 3 を認め、B の鑑別疾患を除外したものを IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変と診断する。

#### ⑤<IgG4 関連腎臓病の診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
  - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、またはIgG4 陽性形質細胞が10/HPFを超える。
  - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、またはIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

<診断のカテゴリー>(ただし下の鑑別疾患を鑑別する)

Definite:	1)+3)+4) a、b
	2)+3)+4) a、b
	2)+3)+5)
Probable	1)+4) a、b
	2)+4) a、b
	2)+5)
Possible	1)+3)
	2)+3)
	1)+4) a
	2)+4) a

<鑑別疾患>

- 1.臨床的な鑑別疾患:多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、形質細胞腫など
- 2.画像診断上の鑑別疾患:悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など

### <重症度分類>

重症度は基本的に治療開始後に判定し、重症以上を対象とする。

治療開始後6ヶ月で判断する。

重症:ステロイド治療依存性、あるいは抵抗例で6ヶ月間治療後も臓器障害が残る

#### ○ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療(初回投与量(0.5-0.6mg/kg))を行っても寛解導入できない場合

#### ○ステロイド依存性

十分量のステロイド治療を行い、寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合

#### ○臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓:CKD 重症度分類で G3b あるいは A3 以上

胆道:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要、  
または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上

膵臓:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要  
または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全

呼吸器:PaO<sub>2</sub> が 60Torr 以下の低酸素血症が持続する

後腹膜・血管:尿路の閉塞が持続する、血管破裂

あるいはその予防のためのステンティング

下垂体 ホルモンの補償療法が必要

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 301 黄斑ジストロフィー

### ○ 概要

#### 1. 概要

黄斑ジストロフィー (macular dystrophy) は眼底の黄斑部に両眼性、進行性の病変を呈する遺伝性疾患の総称である。一般にジストロフィー (dystrophy) とは、非炎症性、進行性の栄養上あるいは代謝上の異常を意味する。すなわち、黄斑ジストロフィーとは、何らかの遺伝子異常によって黄斑部の機能障害を来す一群の疾患であると考えられている。黄斑ジストロフィーの診断には、(1) 基本的に両眼性である。(2) 家族性、遺伝性の疾患である。(3) なんら外因が加わることなしに発生する。(4) 他覚的検査所見、自覚的機能検査所見、いずれからみても徐々に進行する。これらの4つの項目を満たす (厚生省特性疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 黄斑ジストロフィー診断の手引きを参照)。なお黄斑ジストロフィーとは狭義には病変が黄斑部に限局した状態を指すが、多くの病型において病変は黄斑部から後極部に広がり、ときに周辺部網膜まで及ぶことがある。

#### 2. 原因

黄斑ジストロフィーのいくつかの病型については原因遺伝子が報告されているが、原因遺伝子が不明のものもある (表1)。各黄斑ジストロフィーの詳細な発症原因は不明のものも多い。

#### 3. 症状

徐々に進行する両眼の視力低下、色覚異常、中心視野異常、羞明。自覚症状の出現時期は、幼児期から中高年期までと幅広い。

#### 4. 治療法

治療法はない。

#### 5. 予後

次第に視力低下が進行し、矯正視力が 0.1 以下となることも多い。このため、特に書字・識字において著しい困難を生じるが、周辺視野は保たれるため完全な失明には至らない\*。

\* 錐体-杆体ジストロフィーでは進行期には著明な周辺視野狭窄がみられることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
1000名
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要（進行性に視力低下を認める）
5. 診断基準  
あり（日本眼科学会で承認予定の診断基準あり）
6. 重症度分類  
良好な方の眼の矯正視力が $\leq 0.3$ 未満の者を対象とする。

○ 情報提供元

- ・ 日本眼科学会

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A 症状

両眼視力低下（急性の視力低下は除外する）

### B 検査所見

- ①眼底写真：両眼黄斑部の対称性の萎縮性病変、黄斑分離、あるいは沈着物
- ②蛍光眼底造影(FA)または眼底自発蛍光：病巣に一致した異常蛍光
- ③電気生理学的検討：
  - ・全視野 ERG(とくに錐体系)の反応減弱
  - ・多局所および黄斑局所 ERG の反応減弱
  - ・EOG の L/D 比の低下
- ④光干渉断層計(OCT)：病巣部における網膜の形態異常

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・ 薬物による視力低下  
クロロキン、ハイドロオキシクロロキン、テオリダジン、タモキシフェン等
- ・ 外傷性(あるいは近視性)網脈絡膜萎縮
- ・ 後天性網脈絡膜疾患（CSC、AZOOR、MEWDS 等）
- ・ 先天性コロボーマ、先天性黄斑低形成
- ・ 加齢黄斑変性萎縮型：年齢 50 歳以上の症例において黄斑に地図状萎縮がみられる。地図状萎縮は、1)直径 250  $\mu$ m 以上、2)円形、卵円形、房状または地図状の形態、3)境界鮮明、4)網膜色素上皮の低色素または脱色素変化、5)脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能の全てを満たし、軟性ドルーゼン、reticular pseudodrusen、色素沈着を伴うことがある。
- ・ 続発性黄斑変性：黄斑疾患の既往がある。萎縮病変は両眼非対称性。

### D 家族歴

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- ・ A項目+B項目のうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外する。
- ・ 検査所見の特徴からそれぞれの病型の診断の要件を満たせば Definite とする

Probable:

- ・ B項目のうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
  - ・ A項目あるいはB項目の1項目以上があり、C項目の鑑別すべきものを除外したもの
- Probable は明らかな家族歴があれば Definite にする。

＜特異的な所見から診断が可能なもの＞

(検査所見の特徴からそれぞれ以下の要件を満たした場合に Definite とする)

1. 卵黄様黄斑ジストロフィ (ベスト病)

- B-① 眼底写真(必須): 卵黄様病巣(図 1A)、偽蓄膿様病巣(図 2A)、いり卵様病巣(図 3A)を認める。  
それぞれ図を参照。卵黄様物質が吸収すると非典型的な萎縮病巣になる(図 4)。
- B-② 眼底自発蛍光: 卵黄様物質は過蛍光(図 1B、図 2B、図 3B)を示す。  
蛍光眼底造影(FA): 卵黄様物質はブロックによる低蛍光(図 1C)を示す。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): EOG は L/D 比が低下する。
- B-④ OCT: 卵黄様黄斑物質は網膜下に貯留している(図 1D、図 2C、図 3C)。

● 診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②眼底自発蛍光あるいは FA と B-③電気生理学的検査で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

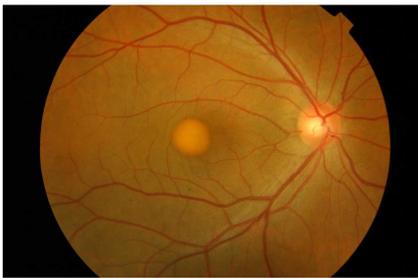


図1A 卵黄様黄斑ジストロフィ;卵黄期  
黄斑部に目玉焼の卵黄様の円形病巣がみられる。

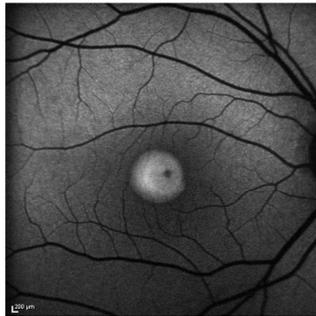


図1B 図1Aの眼底自発蛍光  
卵黄様病巣は過蛍光を示す

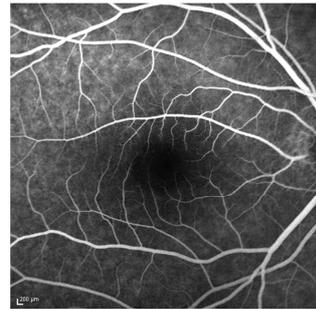


図1C 図1AのFA  
卵黄様病巣は背景蛍光をブロックして低蛍光を示す。

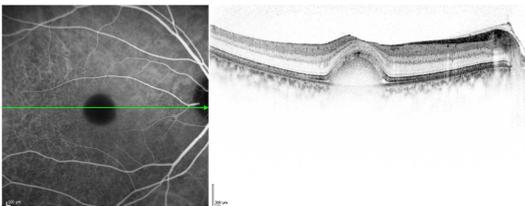


図1D 図1AのOCT  
卵黄様病変は網膜下に高反射として認められる。



図2A 卵黄様黄斑ジストロフィ;偽蓄膿期  
卵黄様病巣がくずれて、偽蓄膿様に下方に黄色物質が蓄積している。

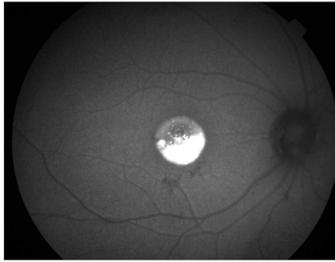


図2B 図2Aの眼底自発蛍光  
下方の黄色物質が蓄積している部は過蛍光を示す。

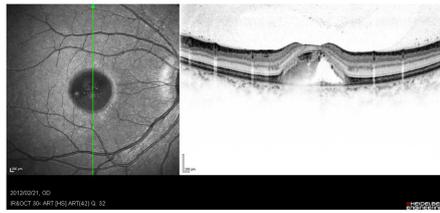


図2C 図2AのOCT  
卵黄様物質は下方に蓄積しているようにみえる。  
上方は漿液となり低反射を示すが、網膜下面には高反射物質が付着している。



図3A 卵黄様黄斑ジストロフィ; 炒り卵期  
まだらに蓄積した卵黄様物質がみられる。

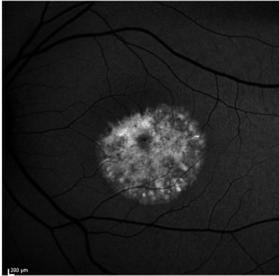


図3B 図3Aの眼底自発蛍光  
卵黄様物質は過蛍光を示すが、卵黄様物質が消失した部は網膜色素上皮の萎縮のため低蛍光を示す。

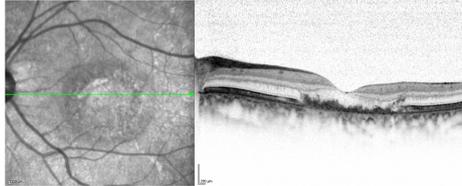


図3C 図3AのOCT  
ドーム状隆起は平坦化し、卵黄様物質の沈着がみられる。  
一部外顆粒層に迷入している。



図4 卵黄様黄斑ジストロフィ; 萎縮期(図3の1年後)  
網膜色素上皮の萎縮が進行してきている。

## 2. Stargardt 病

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑の萎縮病巣(典型的萎縮病巣は正常の中心窩領域を取り囲んで輪状の脱色素帯、いわゆる標的黃斑病巣を示すもの(図5)、金属様反射を有する萎縮病巣(beaten-metal atrophy))。典型的な症例では、黄斑周囲あるいは後極部に黄色斑を伴う(図6A)。
- B-② 眼底自発蛍光: 背景蛍光全体が増強する。黄斑の萎縮病巣は低蛍光、黄色斑は過蛍光を示す(図6B)。また、peripapillary sparing(視神経乳頭周囲の網膜および色素上皮が温存される所見)も診断に有用である。
- 蛍光眼底造影(FA 必須): dark choroid(背景蛍光が暗くみえる)がみられる(図6C)
- B-③ 電気生理学的検討: 全視野 ERG、EOG はさまざまである。黄斑部のERGでは反応減弱が見られる。
- B-④ OCT: 黄斑部は視細胞内節外節接合部(IS/OS)の消失と網膜の菲薄化がみられる。黄色斑は網膜色素上皮の瘤状隆起を示す(図6D)。

### ● 診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影、眼底自発蛍光で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

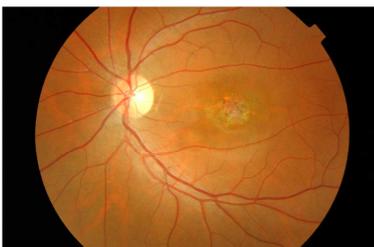


図5 Stargardt 病  
黄色斑を伴わず、黄斑変性のみがみられる。

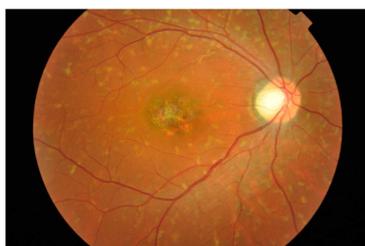


図6A Stargardt 病  
黄斑萎縮病巣と多数の黄色斑を認める。

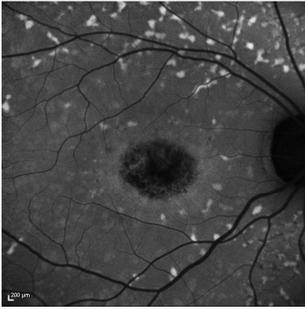


図6B 図6Aの眼底自発蛍光  
黄斑萎縮部は低蛍光、その周囲は淡い過蛍光を示す。  
黄色斑を過蛍光を示す。

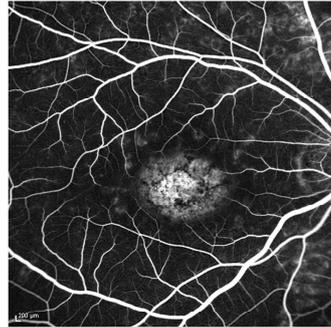


図6C 図6AのFA  
背景蛍光は暗く、dark choroidを示している。  
黄色斑は淡い過蛍光を示している。

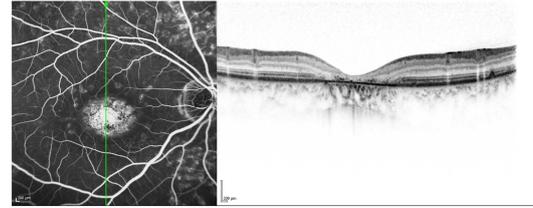


図6D 図6AのOCT  
IS/OSの消失と網膜の菲薄化がみられる。

### 3. オカルト黄斑ジストロフィ

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑部に視力低下を説明できる検眼鏡的な異常がない。
- B-② 蛍光眼底造影(FA): 黄斑部に視力低下を説明できる異常がない\*1。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): 錐体と杆体を分離した全視野網膜電図は正常\*2。黄斑局所的 ERG の反応が減弱、または多局所 ERG で中心部の反応が減弱。
- B-④ OCT: 錐体外節先端(COST)の消失、IS/OS の不明瞭化がみられる。進行すると IS/OS ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層も菲薄化する。

#### ●診断の要件

診断は B-①眼底写真、B-②の蛍光眼底造影、および B-③電気生理学的検討のうち全ての特徴を満たす場合に診断する。

\*1 蛍光眼底造影がアレルギーなどで施行困難な場合、眼底自発蛍光で代用することも可能である。眼底自発蛍光は、正常か、もしくは中心窩にわずかな過蛍光が見られる程度の、ごく軽度の異常である。

\*2 錐体応答や 30-Hz フリッカ ERG は軽度低下することもある。

### 4. 錐体ジストロフィ、および錐体杆体ジストロフィ

- B-① 眼底写真(必須): ほとんど異常がないもの、黄斑部に萎縮病巣(典型病巣は標的黃斑病巣、網膜色素上皮のびまん性萎縮(色素沈着を伴うことあり)(図 7A))などさまざまである。
- B-② 蛍光眼底造影(FA)、眼底自発蛍光(AF): FAでは萎縮に一致して window defect による過蛍光、脈絡毛細血管板萎縮による低蛍光など。AFでは萎縮部位に一致して低蛍光が見られる。病変の境界部に輪状過蛍光が見られることがある。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): ERG で錐体系 ERG の反応減弱(図 7B)。杆体系 ERG の振幅低下がみられることがある(錐体-杆体ジストロフィ)が、錐体系 ERG の異常のほうが高度である。
- B-④ OCT: COST は消失する。IS/OS の反射は減弱する。網膜外層の菲薄化がみられる(図 7C)。

#### ●診断の要件

診断は B-①眼底あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討のうち ERG で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。



図7A 錐体ジストロフィ  
黄斑部に萎縮病巣と色素斑が認められる。

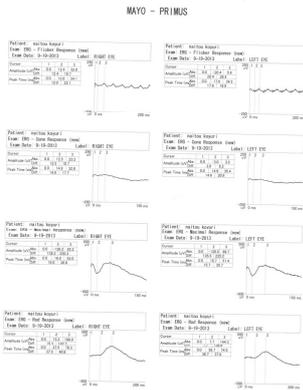


図7B 図7A症例のERG  
Flicker ERG、photopicERG の振幅の低下を認め

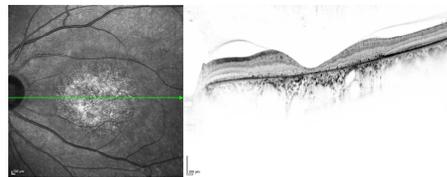


図7C 図7AのOCT  
黄斑部のIS/OSラインの消失があり、その周囲ではIS/OSラインは保たれている。  
また、網膜外層の菲薄化と網膜色素上皮の萎縮による脈絡膜の反射亢進がみられる。

## 5. X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症

(視力:屈折値は遠視であることが多く、眼底変化が目立たない症例では屈折性弱視と誤診されることもある。)

- B-① 眼底写真(必須):黄斑に中心窩分離を呈する。進行例では網膜色素上皮の萎縮を伴う非定型的な変性病巣になる(図8)。約半数では周辺部網膜に網膜分離症や網膜反射の異常などを伴う。
- B-② 眼底自発蛍光:中心窩の嚢胞に一致し、過蛍光がみられる。  
蛍光眼底造影(FA):黄斑分離は蛍光漏出を示さない。
- B-③ 電気生理学的検討(必須):フラッシュERGではb波は著しく減弱し、一般にnegative typeを示す(図9)が、若年例では正常型を示すこともある。
- B-④ OCT(必須):中心窩周囲の網膜内層、多くは内顆粒層と外網状層に網膜分離所見が認められる(図10)。

### ●診断の要件

診断はB-①眼底写真あるいはB-④OCTとB-③電気生理学的検討のERGでいずれも上記の特徴を満たす場合に診断する。男のみに発症することも診断の一助になる。



図8 X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症の進行例  
黄斑部に網膜色素上皮の萎縮を認める。

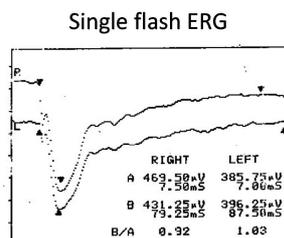


図9 X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症 フラッシュERG  
b波は著しく減弱し、陰性波の波形を示す。

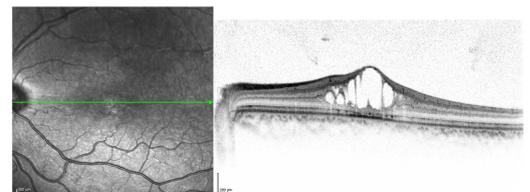


図10 X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症のOCT  
中心窩に大きな嚢胞様網膜分離があり、その周囲の網膜には内顆粒層と外網状層に小さい嚢胞様網膜分離がみられる。

## 6. 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ

B-① 眼底写真(必須): 地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣を認める。

初期には黄斑あるいは傍黄斑に顆粒状に網膜色素上皮の萎縮病巣が出現する。進行すると網膜色素上皮萎縮病巣内に地図状萎縮病巣が出現し、拡大し、やがて地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣になる(図 11A、図 11B)。

B-② 眼底自発蛍光: 黄斑部は脈絡膜萎縮により境界鮮明な低蛍光、その辺縁にはリング状の過蛍光がみられる(図 11C)。

蛍光眼底造影(FA): 初期には病変に一致して window defect、進行期には境界鮮明な低蛍光の中に脈絡膜中大血管像がみられる。

B-③ 電気生理学的検討: ERG、EOG は多くの場合正常である。

B-④ OCT: 網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる(図 11D)。

### ● 診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

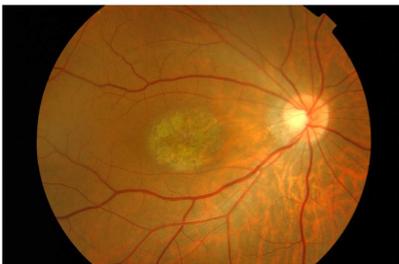


図11A 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ  
黄斑部に萎縮病巣がみられ、脈絡膜中大血管が透見される。

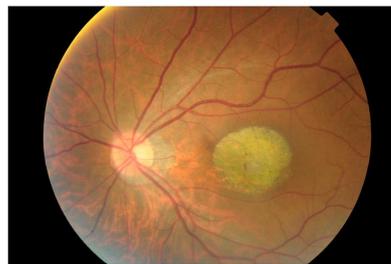


図11B 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ(図 11Aの左眼)  
右眼と同様に萎縮病巣がみられる。

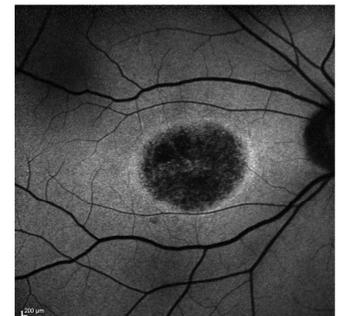


図11C 図11Aの眼底自発蛍光  
黄斑部は脈絡膜萎縮により低蛍光、その周囲はリング状の過蛍光がみられる。

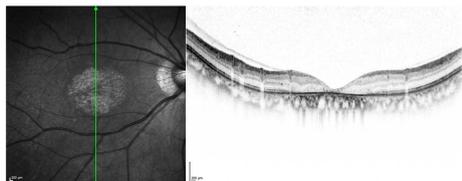


図11D 図11AのOCT  
萎縮病巣では網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる。  
また、萎縮病巣では脈絡膜が高反射に観察される。

### <重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の者を対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 302 レーベル遺伝性視神経症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリア遺伝子変異が母系遺伝形式を規定し、他の遺伝因子、エピジェネティック修飾、環境因子が発症を制御する視神経変性疾患である。若年男性に好発するが、母系遺伝のため、罹患男性の子孫には患者は現れず、無兆候女性保因者の子孫に患者が現れる。一眼の視力低下、中心暗点で始まり、不定期間において反対眼も同様の症状を示す。網膜神経節細胞が変性脱落し、数ヶ月のうちに、両眼の高度視神経萎縮にいたる（矯正視力 0.1 以下）。

#### 2. 原因

ミトコンドリア遺伝子変異（3460, 11778, 14484 塩基対変異が 90%）が母系遺伝を規定している。しかし、男性好発性、視神経限局性、遅発性発症等の原因は不明である。

#### 3. 症状

両眼性である。進行は亜急性（数週から数ヶ月）である。

(1) 視力低下

(2) 中心暗点

光視症、羞明を自覚することがある。

#### 4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。

コエンザイム Q 誘導体のイデベノンや EPI-743 が一定の患者に有効であったという報告がある。その他、シクロスポリンなどの免疫抑制、遺伝子治療、幹細胞治療、胚細胞治療などについて研究が推進されている。

#### 5. 予後

ほとんど全ての症例で両眼性であり、10 歳代～30 歳代と 45～50 歳代の二峰性の発症ピークをもって、視力は 0.1 以下となる。医学的失明（光覚なし）にいたる割合は高くない。青年期・壮年期に中途社会的失明にいたり、読書・書字・運転・色識別・顔認識障害等のため、日常生活や就学・就労に多大な支障を来たす。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数（平成 26 年度日本神経眼科学会疫学一次調査）

昨年一年間の新規発症推定患者数 161 人

#### 2. 発病の機構

不明（遺伝子）

3. 効果的な治療方法  
未確立（根治的治療なし）
4. 長期の療養  
必要（ほとんどが恒久的中心視機能障害）
5. 診断基準  
あり（網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班と日本神経眼科学会合同設置基準）
6. 重症度分類  
良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満を対象とする。

**○ 情報提供元**

視覚系疾患調査研究班（網膜脈絡膜・視神経萎縮症）「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者 岡山大学医学部眼科 教授 白神史雄

日本神経眼科学会理事長 井上眼科病院名誉院長 若倉雅登

同 理事 神戸大学医学部眼科 教授 中村 誠

**○ 付属資料**

診断基準・重症度分類

## <診断基準・重症度分類>

Definite, Probable, Possible を対象とする。

### レーベル遺伝性視神経症診断基準

#### (1) 症状

- ① 急性～亜急性、両眼性、無痛性の視力低下と中心暗点を認める。両眼同時発症の場合もあるが、通常は片眼に発症し、数週から数ヶ月を経て、対側眼も発症する。
- ② 急性期に視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管拡張蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍出血などの検眼鏡的異常所見のうち一つ以上を認める。
- ③ 慢性期に乳頭黄斑線維束を中心とした、様々な程度の視神経萎縮を呈する。

#### (2) 検査所見

- ① 特定の塩基対におけるミトコンドリア遺伝子ミスセンス変異を認める。塩基対番号 3460, 11778, 14484 の塩基置換が大半を占め、中でも我が国では 11778 番のグアニンからアデニンへの置換を示すものが同定された患者の 90%の例に見られる。これら三大変異は委託検査が可能であるが、その他の変異については遺伝子解析を行っている専門施設に検査を依頼する必要がある。
- ② 急性期には眼窩部 CT/MRI で球後視神経に異常を認めない。
- ③ 急性期のフルオレセイン蛍光眼底造影検査で、拡張蛇行した視神経乳頭近傍毛細血管からの蛍光色素漏出がない。視神経乳頭腫脹を呈する他の疾患では同検査で蛍光色素漏出を示すため、極めて特異度の高い検査所見である。

#### (3) 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

特異性視神経炎、脱髄性視神経症(多発性硬化症を含む)、視神経脊髄炎(抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎を含む)、虚血性視神経症、圧迫性視神経症、中毒性・栄養障害性視神経症、外傷性視神経症、他の遺伝性視神経症、黄斑ジストロフィ

## <診断のカテゴリー>

確定例(definite LHON): 1. 主要項目(1)の①と②もしくは①と③を満たし、かつ(2)の①～③の全てを満たす。

確実例(probable LHON): 1. 主要項目(1)の①もしくは③を満たし、かつ(2)の①と②を満たす。

疑い例(possible LHON): 1. 主要項目(1)の①もしくは③と(2)の②③を満たし、詳細な家族歴で母系遺伝が明らかであるが、ミトコンドリア遺伝子変異を検出できないもの。

保因者(LHON carrier): 確定例、確実例、または疑い例の患者を母系血縁として有し、1. 主要項目(2)の①に該当する視機能無徴候者。または、視神経炎や圧迫性視神経症など視機能障害を呈する他疾患で発症する患者のうち(2)の①を満たすもの。この場合、(2)の②に反してもよい。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満を対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 303 アッシャー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

アッシャー (Usher) 症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴までと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

#### 2. 原因

Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。タイプ1は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G* であり、タイプ2は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ3は *CLRN1* である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳（特に有毛細胞）と網膜（特に桿体細胞）の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

#### 3. 症状

症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例がほとんどである。

##### Usher 症候群 タイプ1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

##### Usher 症候群 タイプ2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

##### Usher 症候群 タイプ3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々である。

#### 4. 治療法

##### 難聴に対する治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

特に先天性の高度難聴を呈する Usher 症候群タイプ1 症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情

報を担保することが QOL 向上のために有用であると考えられる。

#### 網膜色素変性症に対する治療法

網膜色素変性に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑える事を期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

#### 5. 予後

いずれのタイプにおいても根治的治療法が確立されておらず、重複障害により QOL が著しく低下する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(現時点での本邦報告例)  
約 8,160 人
2. 発病の機構  
不明(複数の遺伝子の関連が明らかとなっている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(聴力障害・視覚障害の改善は見込めない)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
高度難聴以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「Usher 症候群に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部耳鼻咽喉科 教授 宇佐美真一

## <診断基準>

アッシャー症候群診断基準 (Usher 症候群に関する調査研究班による)

### 1、自覚症状

- A.夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害(網膜色素変性症)
- B.両側性感音難聴、めまいなどの耳症状(蝸牛・前庭症状)

### 2、臨床検査所見

A.網膜色素変性症に関する所見(以下のうち、網膜電図を含めて2つ以上を満たす)

- (1) 眼底所見:網膜血管狭小、粗造胡麻塩状網膜、骨小体様色素沈着、多発する白点など
- (2) 網膜電位の異常(振幅低下、又は消失)
- (3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光
- (4) 光干渉断層像で中心窩におけるIS/OSの異常(不連続または消失)

B.感音難聴に関する所見(以下の全てを満たす)

- (1) 純音聴力閾値検査(気導・骨導)の閾値上昇
- (2) 中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる

### 3、疾患のタイプ分類

タイプ1:先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

タイプ2:先天性の高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能は正常である例が多い。

タイプ3:難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

### 4、遺伝学的検査

原因遺伝子としては現在までに10遺伝子が同定されている。タイプ1は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*, *CIB2* であり、タイプ2は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ3は *CLRN1* である。

## <診断のカテゴリ>

「1-Aと2-A」及び「1-Bと2-B」の双方を満たす場合、若しくは「1-Aと2-A」または「1-Bと2-B」のいずれかを満たし、4遺伝学的検査により特異的な遺伝子変異を認める場合にアッシャー症候群と診断する。

## <重症度分類>

### 1. 聴覚障害

聴覚障害:以下の3 高度難聴以上を対象とする。

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

### 2. 視覚障害

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち、重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする

厚労省調査研究班による網膜色素変性症の重症度分類

I 度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ 度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ 度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ 度: 矯正視力 0.2 未満

注: 矯正視力、視野ともに良好な方の眼の測定値を用いる

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 304 若年発症型両側性感音難聴

### ○ 概要

#### 1. 概要

若年(40歳未満)で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障をきたす。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

#### 2. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子(*ACTG1*遺伝子、*CDH23*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*TMPRSS3*遺伝子、*WFS1*遺伝子など)の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

#### 3. 症状

##### 1) 両側性の難聴

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

##### 2) 随伴症状

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

#### 4. 治療法

1) 有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。

2) 急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立である。

#### 5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要

となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症療法や人工内耳などの対症療法）
4. 長期の療養  
必要（長期にわたって障害が持続、あるいは進行する）
5. 診断基準  
難治性聴覚障害に関する研究班による診断基準（2014 年度）
6. 重症度分類  
あり（日本聴覚医学会による聴力レベルに応じた重症度分類）

#### ○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授 宇佐美真一

## <診断基準>

### 若年発症型両側性感音難聴

次の3条件を満たす感音難聴のことである

1. 遅発性かつ若年発症である(40歳未満の発症)
2. 両側性である
3. 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれてる

## 解説

### 1. 遅発性の若年発症について

(1)40歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は125Hz, 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000 Hz, 8000Hz の全周波数にわたり 55 歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は55歳以降に認められる。したがって40歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考える事が妥当である。

(2)遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

- ・新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。
- ・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

### 2. 両側性について

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

### 3. 原因について

(1)既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されている

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の変異が同定されている。これらの遺伝子変異が同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異による難聴者の占める割合は、難聴者全体(加齢性難聴は除く)の0.14%~1.9%程度であることが明らかとなっている。

(2)既知の外的因子が除外されているもの。

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

### <重症度分類>

以下の重症度分類において3高度難聴以上を対象とする

聴覚障害:

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 305 遅発性内リンパ水腫

### ○ 概要

#### 1. 概要

遅発性内リンパ水腫とは、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳または両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。

#### 2. 原因

原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に続発性内リンパ水腫が生じ、内リンパ水腫によりめまい発作が発症すると推定されている。

#### 3. 症状

先行する高度感音難聴には若年性一側聾が多いが、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、突発性難聴による難聴のこともある。数年から数十年の後に回転性めまい発作を反復する。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、陳旧性高度感音難聴のため不可逆性である。めまい発作を繰り返すと不可逆性の高度平衡障害が残存する。これが遅発性内リンパ水腫の後遺症期であり、患者のQOLを大きく障害する。

#### 4. 治療法

根治できる治療方法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療：中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

#### 5. 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性遅発性内リンパ水腫患者では、すでに障害されている蝸牛機能に加えて、前庭機能が次第に障害され重症化する。後遺症期になると永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者のQOLも高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4,000～5,000 人
2. 発病の機構  
不明(長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に生じる内リンパ水腫によると推定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみで、根治できる治療法はない。)
4. 長期の療養  
必要(進行性で、後遺症期になると永続的な高度平衡障害と高度難聴が持続する。)
5. 診断基準  
あり(日本めまい平衡医学会作成の診断基準)
6. 重症度分類  
重症度分類 3 項目の全てが 4 点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性平衡機能障害に関する調査研究班」

研究代表者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授 武田憲昭

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 日本めまい平衡医学会作成の診断基準

#### A. 症状

1. 片耳または両耳が高度難聴ないし全聾。
2. 難聴発症より数年～数10年経過した後に、発作性の回転性めまい(時に浮動性)を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は10分程度から数時間程度。数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいや頭位によって誘発されるめまいが主徴の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週数回の高頻度から年数回程度まで多様であるが、1日に複数回の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。
3. めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。
4. 第Ⅷ脳神経以外の神経症状がない。

#### B. 検査所見

1. 純音聴力検査において片耳または両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。
2. 平衡機能検査において難聴耳に半規管麻痺を認める。
3. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。
4. 神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない。
5. 耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより、遅発性内リンパ水腫と同様の難聴を伴うめまいを呈する中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など、原因既知のめまい疾患を除外する。具体的には、耳鼻咽喉科学的検査で中耳炎を認め画像検査で中耳炎による内耳瘻孔を認める場合(中耳炎性内耳炎によるめまい)、中耳貯留液に外リンパ特異蛋白 CTP が陽性的の場合(外リンパ瘻)、生化学的検査で梅毒反応が陽性的の場合(内耳梅毒)、画像検査で小脳橋角部の異常を認める場合(聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群)、画像検査で小脳・脳幹に異常を認める場合(中枢性めまい疾患)には遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

### C. 鑑別診断

耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など原因既知のめまい疾患を除外した上で、めまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点で遅発性内リンパ水腫と鑑別される。メニエール病はめまい発作に伴って聴覚症状が変動する点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいである点、めまいに伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A.症状の4項目+B.検査所見の5項目を満たしC.鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A.症状の4項目+B.検査所見の1、4と5を満たすが2と3を満たさずC.鑑別すべき疾患を除外したもの

### <重症度分類>

重症度分類 3 項目の全てが 4 点以上を対象とする。

#### A: 平衡障害・日常生活の障害

0 点: 正常

1 点: 日常活動が時に制限される(可逆性の平衡障害)

2 点: 日常活動がしばしば制限される(不可逆性の軽度平衡障害)

3 点: 日常活動が常に制限される(不可逆性の高度平衡障害)

4 点: 日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難(不可逆性の両側性高度平衡障害)

注: 不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

#### B: 聴覚障害

0 点: 正常

1 点: 可逆的(低音部に限局した難聴)

2 点: 不可逆的(高音部の不可逆性難聴)

3 点: 高度進行(中等度以上の不可逆性難聴)

4 点: 両側性高度進行(中等度以上の両側性不可逆性難聴)

注: 中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合

#### C: 病態の進行度

0 点: 生活指導のみで経過観察を行う。

1 点: 可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2 点: 保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3 点: 保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4 点: 不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 306 好酸球性副鼻腔炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

両側の多発性鼻茸と粘調な鼻汁により、高度の鼻閉と嗅覚障害を示す、成人発症の難治性副鼻腔炎である。抗菌薬は無効であり、ステロイドの内服にのみ反応する。鼻腔内に鼻茸が充満しているため、鼻副鼻腔手術で鼻茸の摘出を行うが、すぐに再発する。鼻閉と嗅上皮の障害により嗅覚は消失する。嗅覚障害のため風味障害を含めた味覚障害をきたす。気管支喘息、アスピリン喘息（アスピリン不耐症）を伴うことが多い。鼻閉のための口呼吸が喘息発作を誘発し、著しい呼吸障害を起こす。また中耳炎を伴うこともあり、好酸球性中耳炎と命名されている。この中耳炎は、難治性で聴力障害は進行し、聾に至る。鼻粘膜には多数の好酸球浸潤を認めるが、中耳炎を伴うと耳漏にも多数の好酸球浸潤が認められる。経口ステロイドは、本疾患が良性疾患のため、主治医は継続使用にためらいを感じ、数か月で投与を中止すると増悪をする。上気道感染によっても症状が増悪するため再度経口ステロイドを投与せざるを得ない状況となる。

#### 2. 原因

原因は不明。

#### 3. 症状

多発性鼻茸と粘調な鼻汁による高度の鼻閉と口呼吸。鼻閉と嗅上皮の障害による進行する嗅覚障害が生じ、最終的には嗅覚は消失する。味覚障害も起こす。成人発症であり、病側は両側である。気管支喘息を合併することが多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと、ひどい呼吸困難に陥る。粘調な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると聾に至る。

#### 4. 治療法

経口ステロイドが唯一有効。手術により鼻腔に充満した鼻茸を摘出すると、鼻閉は一時的に改善するが、すぐに再発し、鼻腔を充満する。

#### 5. 予後

軽症から重症を含めて、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った場合、術後6年間で50%の症例が再発する。特にアスピリン喘息に伴う好酸球性副鼻腔炎では術後4年以内に、全例再発する。経口ステロイドの内服で軽快をみても、感染、体調変化などにより増悪し、これを生涯繰り返す。好酸球性副鼻腔炎には、重症度が存在する。軽症では、手術で改善することもあるが、重症では、極めて難治性である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 20,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(経口ステロイドにて軽快。中止すると増悪)  
内視鏡下鼻副鼻腔手術(一時的に鼻閉が改善する)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
  - 1) または2) の場合を対象とする。
  - 1) 中等症以上を対象とする。
  - 2) 好酸球性中耳炎を合併している場合

○ 情報提供元

「好酸球性副鼻腔炎の診断基準」班

研究代表者 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 藤枝重治

<診断基準>

好酸球性副鼻腔炎の診断基準

<診断基準: JESREC スコア>

- |                  |           |
|------------------|-----------|
| ① 病側:両側          | 3点        |
| ② 鼻茸あり           | 2点        |
| ③ CTにて篩骨洞優位の陰影あり | 2点        |
| ④ 末梢血好酸球(%)      | 2< ≤5 4点  |
|                  | 5< ≤10 8点 |
|                  | 10< 10点   |

JESREC スコア合計:11 点以上を示し、鼻茸組織中好酸球数(400 倍視野) 70 個以上存在した場合を確定診断とする。

<重症度分類>

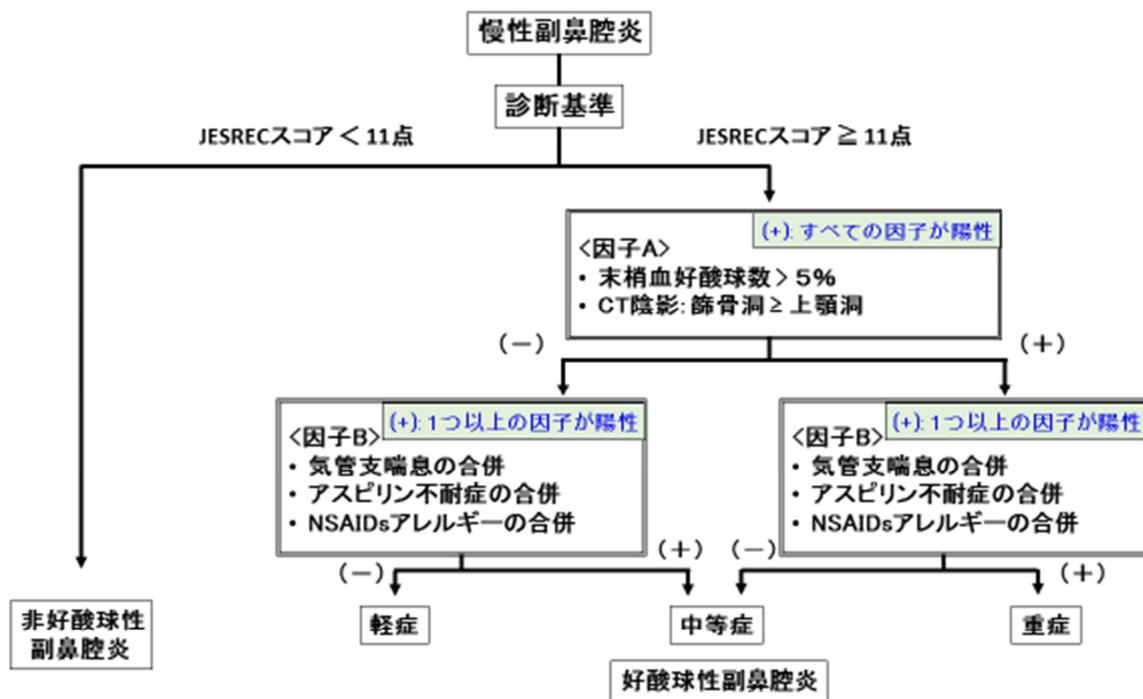
1) CT 所見、末梢血好酸球率及び合併症の有無による指標で分類する

- A 項目：①末梢血好酸球が 5%以上。  
②CT にて篩骨洞優位の陰影が存在する。

- B 項目：①気管支喘息  
②アスピリン不耐症  
③NSAID アレルギー

診断基準 JESREC スコア 11 点以上であり、かつ

- A 項目陽性 1 項目以下+B 項目合併なし：軽症
- A 項目ともに陽性+B 項目合併なし or  
A 項目陽性 1 項目以下+B 項目いずれかの合併あり：中等症
- A 項目ともに陽性+B 項目いずれかの合併あり：重症



2) 好酸球性中耳炎を合併している場合を重症とする

好酸球性中耳炎の診断基準

大項目：

中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎または慢性中耳炎

小項目：

- (1)にかわ状の中耳貯留液
- (2)抗菌薬や鼓膜切開など、ステロイド投与以外の治療に抵抗性
- (3)気管支喘息の合併
- (4)鼻茸の合併—の4つの項目のうち、

大項目と小項目の2項目以上を満たす場合を確実例とする。

ただし好酸球性肉芽腫性多発血管炎、好酸球増多症候群を除外する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。